

Kultakatalysoitu hiili-typpi-sidoksen muodostaminen typpiheterosyklisynteesissä

Otto Seppänen
Orgaanisen kemian laboratorio
Kemian laitos
Helsingin yliopisto
2013

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos/Institution – Department Kemian laitos
Tekijä/Författare – Author Otto Seppänen		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Kultakatalyyttinen hiili-typpi-sidoksen muodostaminen typpiheterosyklisynteesissä		
Oppiaine / Läroämne – Subject Orgaaninen kemia		
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu	Aika/Datum – Month and year 5.4.2013	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 99
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Erilaiset kultasuolat ja –nanopartikkelit voivat olla tehokkaita katalyyttejä, jotka Lewis-happoina voivat koordinoitua π-sidoksiin. Näin ne voivat aktivoida alkyynejä, alleeneja ja alkeeneita nukleofiilistä additiota varten.</p> <p>Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan kultakatalysoitua typpi-hiili-sidoksen muodostamista typpiheterosyklisynteseissä. Kultakatalyyysi on varhaisessa kehitysvaiheessa perinteisempiin kupari- ja palladiumkatalyyseihin verrattuna. Suuri osa katalysoiduista reaktioista on raportoitu kuluvalle vuosituhannele ja tarkastelussa käydäänkin läpi synteesiä 2000-luvulta. Erityinen pääpaino tarkastelussa on vuosina 2010–2012 raportoiduilla synteseillä.</p> <p>Kokeellisessa osuudessa tutkittiin kultakatalysoitua kinoliinisynteesiä. Reaktioita katalysoitiin homogeenisilla ja heterogeenisilla katalyyteillä. Tutkimuksessa käytettiin kahta erilaista synteesireittiä, joissa molemmissa kulta katalysoi nukleofiilistä additiota alkyyniin. Pääpaino tutkimuksessa oli synteesireitillä, jossa käytettiin aniliinijohdannaisia kinoliiniprekursoreina. Synteesireitin tarkoitus oli muodostaa hiili-typpi-sidos kultakatalysoitua hydroaminaatiota käyttäen. Tutkimuksessa käytettiin molekyylin sisäisiä sekä terminaalisia alkyynejä. Synteesireitin avulla voitiin valmistaa molekyylin sisäisestä alkyynistä kinoloni kohtuullisella saannolla. Terminaalinen alkyyni saatiin syklistoitua jo prekursorin hapetusvaiheessa, jolloin kultakatalyyysiä ei tarvittu syklistointiin.</p> <p>Tutkimuksessa kokeiltiin myös synteesireittiä, jossa kinoliineja pyrittiin muodostamaan imiiniprekursoreista. Tässä synteesireitissä pyrittiin muodostamaan hiili-hiili-sidos. Imiineistä muodostettiin kinoliineja, mutta heikolla saannolla. Imiinin muodostus yhdistettiin kinoliinin muodostumiseen, jolloin synteesi voitiin tehdä 'one-pot'-synteesinä.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kultakatalyyysi, kultakatalysoidut reaktiot, typpiheterosykli, kinoliini		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Kumpulan kampuskirjasto ja orgaanisen kemian laboratorio		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		

Sisältö

1	Lyhenneluettelo	1
2	Johdanto	3
3	Kulta katalyyttinä	
3.1	Yleisistä ominaisuuksista	4
3.1	Homogeeninen katalyysi	4
3.2	Heterogeeninen katalyysi	5
3.3	Suhteellisten efektien tuomat ominaisuudet	6
3.4	Katalyytin toiminta	7
4	Neliatomisten N-heterosykljen synteetit	
4.1	Atsetidin-3-oni	9
5	Viisiatomisten N-heterosykljen synteetit	
5.1	Imidatsoli	10
5.2	Pyratsoli, pyratsoliini ja pyratsolidiini	12
5.3	Pyrroli	14
5.4	Pyrroliini	20
5.5	Pyrrolidiini	22
5.6	Indoli	29
5.7	Rengasfuusioitunut indoli	35
6	Kuusiatomisten N-heterosykljen synteetit	
6.1	Pyridiini	37
6.2	Piperidiini	41
6.3	Kinoliini	43
6.4	Isokinoliini	46
6.5	Kinoksaliini	48
6.6	Kinatsoliini ja kinolitsinoni	50

7	Seitsenatomisten N-heterosykliden synteesit	
7.1	Atsepiini	51
8	Johtopäätökset	55
9	Kokeellinen osuus	
9.1	Johdanto	58
9.2	Tulokset ja tulosten tarkastelu	60
9.3	Johtopäätökset	69
9.4	Menetelmät	
	9.4.1 Yleiset menetelmät	70
	9.4.2 Kokeelliset menetelmät	70
10	Viitteet	77
11	Liitteet	84

1 Lyhenneluettelo

Ac	asetyyli
Ar	aryyli
BAIB	bis(asetoksi)jodibentseeni
Bn	bentsyyli
Boc	<i>tert</i> -butyylioksikarbonyyli
BrettPhos	2-(disykloheksyylifosfiino)-3,6-dimetoksi- 2',4',6'-tri-isopropyli-1,1'-bifenyli
Bs	brosulaatti
Bu	butyyli
Bz	bentsoyyli
CAAC	syklinen (alkyyli)(amino)karbeeni
Cbz	karbobentsyylioksi
Cy	sykloheksyyli
DCE	1,2-dikloorietaani
DCM	dikloorimetaani
dppm	1,1-bis(difenyylifosfiini)metaani
Et	etyyli
EWG	elektroneja puoleensa vetävä ryhmä, <i>engl.</i> electron withdrawing group
HFIP	heksafluori-isopropanoli
HMPA	heksametyylifosforamidi
IAd	<i>N,N'</i> -diadamantyyli-imidatsoli
IPr	<i>N,N'</i> -(2,6-di-isopropyli)fenyyli-imidatsoli
JohnPhos	(2-bifenylyyli)di- <i>tert</i> -butyylifosfiini
L	ligandi
Mbs	<i>para</i> -metoksibentseenisulfonyyli
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -klooriperoksibentsoehappo
Me	metyyli
MS	molekyyliseula
Ms	metaanisulfonyyli
Mts	2-mesityylisulfonyyli
MW	mikroaalto

NIS	<i>N</i> -jodisukkinimidi
NMR	ydinmagneettinen resonanssi, <i>engl.</i> nuclear magnetic resonance
Ns	<i>para</i> -nitrobentseenisulfonyyli
Nu	nukleofiili
ODCB	<i>orto</i> -diklooribentseeni
Ph	fenyyli
Pic	pyridiini-2-karboksylaatti
phth	ftalimidi
Pr	propyyli
PVP	polyvinyylipyrrolidoni
rt	huoneenlämpö
Selectfluor	1-kloorimetyyli-4-fluori-1,4-diatsoniabisyklo[2.2.2]oktaani bis(tetrafluoroboraatti)
TADDOL	tetra-aryyli-1,3-dioksolaani-4,5-dimetanoli
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametyylipiperidin-1-yyli)oksyli
Tf	trifluorometaanisulfonaatti
THF	tetrahydrofuraani
TIPS-EBX	1-[(tri-isopropyyilisilyyli)etyynyli]-1,2-bentsiodoksol-3(1 <i>H</i>)-oni
TMS	trimetyylisilyyli
TriP	3-3'-(tri-isopropyylifenyli)binolifosfaatti
Ts	4-tolueenisulfonyyli
XPhos	2-disykloheksyylifosfiini-2',4',6'-tri-isopropyylibifenyli

Typpiheterosykliit ovat syklisiä yhdisteitä, joiden rengasrakenteessa on yksi tai useampi typpi atomi. Näitä rakenteita esiintyy lukuisissa luonnonaineissa ja bioaktiivisissa molekyyleissä.¹ Ominaisuuksiensa vuoksi typpiheterosykliä käytetään suuria määriä maatalouskemikaaleina, kosmetiikkateollisuudessa ja lääkeaineina,^{2,3} kun taas synteesikemiassa rakenteet esiintyvät usein erilaisten ligandien prekursorina ja ioniliuottimina.^{4,5}

Typpiheterosyklien katalyyttisiä synteesejä on tutkittu eri katalyyteillä, joista suurin osa ollut siirtymämetallikatalyyttejä.⁶ Erityisesti alkeenien, alkeenien ja alkyynien hydroaminaatio tarjoaa atomieconomisen tavan valmistaa typpiheterosykliä.⁷ Useissa moderneissa synteesireiteissä hydroaminaatio on pyritty sitomaan osaksi 'one-pot'-reaktiota, jossa substraatti käy läpi useita reaktioita yhden synteesivaiheen aikana.⁸ Kulta on osoittautunut sopivaksi katalyytiksi tällaisiin reaktioihin selektiivisyytensä ansiosta.^{9,10}

Jalometallina kultaan usein yhdistyy mielikuva sen liiallisesta kalleudesta katalyytikäyttöön. Käytännössä kuitenkin kultaa kalliimpien rodiumin ja platinan käyttö teollisuusskaalan prosesseissa on osoittautunut kustannustehokkaaksi. Kullan tuotanto on vakaampaa kuin edellä mainittujen metallien, jolloin myös hinta teollisuudelle pysyy vakaampana. Katalyytin hinta määräytyykin suurelta osin käytettävien ligandien mukaan.¹¹

Kultaa on pidetty perinteisesti liian inerttinä metallina katalysoimaan orgaanisia synteesejä. 2000-luvun alkuun mennessä aiheesta oli julkaistu vain rajallisesti artikkeleita. Menneen vuosikymmenen aikana kullan katalyyttiset ominaisuudet on valjastettu orgaanisiin synteeseihin ja julkaisujen määrä on kasvanut vuosittain lähes eksponentiaalisesti.¹²

Tässä tutkielmassa tarkastellaan kullan katalyyttisiä ominaisuuksia ja kultakatalysoituja typpiheterosyklisynteesejä vuosilta 2000–2012. Useiden yhdisteiden ensimmäisiä kultakatalysoituja synteesejä on raportoitu vasta viime vuosina, joten pääpaino tarkasteltavissa synteeseissä on vuosilla 2010–2012. Synteetit on jaoteltu lukuihin heterosyklin muodostavien atomien lukumäärän mukaan. Luvut on jaettu synteesituotteen yhdistetyypin mukaan alalukuihin. Kultakatalyyysiä käsittelevien julkaisujen suuren määrän

vuoksi tutkielmassa tarkastellaan ainoastaan synteesejä, joissa kultakatalyyysiä käytetään hiili-typpi-sidoksen muodostamiseen.

3 Kultakatalyyttinä

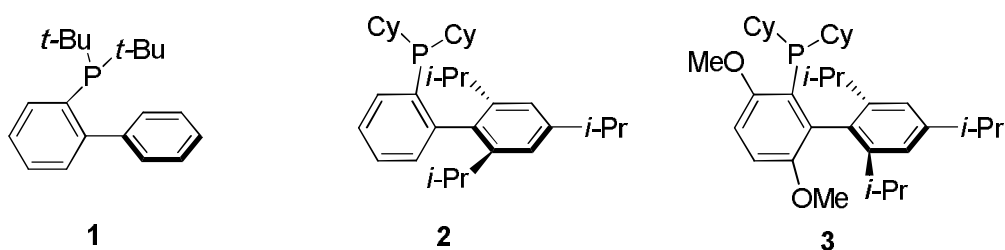
3.1 Yleistä ominaisuuksista

Kulta esiintyy yleensä hapetusasteilla 0, +I ja + III, jotka kaikki esiintyvät heterogeenisessä katalyyysissä. Homogeenisen katalyyysin kannalta merkittäviä ovat ainoastaan kullan kationiset muodot. Synteesitutkimuksen näkökulmasta kullalla on useita hyödyllisiä ominaisuuksia. Kulta on diamagneettinen metalli, jolloin synteesejä voidaan seurata *in situ* NMR-spektrometrian avulla.¹³ Kulta ei hapetu helposti, eikä ilmakehän happi kykene hapettamaan kultaa. Tällöin reaktiot voidaan tehdä ilman suojakaasua. Myöskään vesi ei haittaa kultakatalyyttien toimintaa; vettä voidaankin käyttää reagenssina ja muutamissa reaktioissa vesi on toiminut liuottimena. Ongelmia kulta(III):lle saattavat aiheuttaa vahvasti pelkistävät reagenssit ja kulta(I):lle altistuminen liialle valolle. Erona katalyyteillä on myös se, että kulta(I) on todettu kulta(III):a heikommaksi Lewisin hapoksi.¹⁴

3.2 Homogeeninen katalyyysi

Yksinkertaisimmillaan homogeeniset kultakatalyytit ovat kultasuoloja, kuten AuCl ja AuCl_3 , joita voidaan käyttää katalyyttinä sellaisenaan. Yleisesti homogeeninen kulta esiintyy ligandiin L sitoutuneina komplekseina L-Au(I) ja $\text{L}_3\text{-Au(III)}$.¹³ Kulta(I)kompleksit ovat muodoltaan lineaarisia ja kulta(III)kompleksit tasomaisia. Kultakeskuksen elektrofiilisyyttä voidaan kasvattaa vaihtamalla kloridiligandi heikosti koordinoituvaan anioniin X, jolloin muodostuu kationinen kompleksi $\text{L}_n\text{-Au}^+\text{X}^-$. Tämä tehdään usein lisäämällä reaktioon hopeayhdistettä, kuten hopea(I)heksafluoriantimonaattia(V) tai hopea(I)triflaattia.¹² Anionin sijasta kultaan voi myös koordinoitua helposti vaihtuva liuotinmolekyyli kuten asetonitriili.

Kationisten kompleksien, $L_n-Au^+X^-$, tapauksessa katalyyttistä aktiivisuutta varten tarvitaan yhden koordinaatiopaikan vapauttaminen substraattia varten. Reaktiossa heikosti koordinoituva vastaioni voidaan korvata substraatilla. Kloridiligandien lisäksi reaktioissa käytetään erilaisia orgaanisia ligandeja. Varsinkin useat fosfiinit ja typpiheterosykliket karbeenit (NHC) ovat osoittautuneet toimiviksi ligandeiksi.¹⁰ Tarkasteltavista synteeseistä nähdään, että trifenyylifosfiini ja kuvassa 1 esiintyvät Buchwaldin fosfiinit **1-3** ovat käytetyimpiä ligandeja moderneissa kultakatalysoiduissa synteeseissä.¹⁵



Kuva 1. Buchwaldin fosfiiniligandeja: JohnPhos **1**, XPhos **2** ja BrettPhos **3**.¹⁵

3.3 Heterogeeninen katalyysi

Teolliset katalyytit ovat etupäässä heterogeenisiä, mikä pätee myös kultaan. Heterogeenisissä katalyyteissä kulta on sidottu kantajamateriaaliin, jolloin sitä voidaan käyttää esimerkiksi virtausreaktoreissa. Materiaaleina voidaan käyttää esimerkiksi hiiltä, silikaa tai erilaisia polymeerejä.^{16,17,18} Heterogeenisen katalyytin etuna on vaivaton kierrätys esimerkiksi suodattamalla. Homogeenisiin katalyytteihin verrattuna heterogeeniset katalyytit vaativat kuitenkin usein suuremman määrän energiaa toimiakseen. Vaativien reaktio-olosuhteiden ja kultananopartikkeleiden koostumuksesta johtuen katalyyttinen laji ei välttämättä ole täysin tiedossa.

3.4 Suhteellisten efektien tuomat ominaisuudet

Kulta-atomin suhteellisuusteorian avulla selitettävät ominaisuudet johtuvat elektronien suuresta nopeudesta niiden kiertäessä raskaan atomiytimen ympärillä. Teorian mukaisesti elektronien massa kasvaa niiden nopeuden lähestyessä valonnopeutta. Tämä aiheuttaa atomiorbitaaleihin muutoksia, jotka ovat kullan tapauksessa erityisen merkittäviä.¹⁹ Suhteellisilla efekteillä voidaan selittää eroavaisuuksia jaksollisen järjestelmän kuudennelta riviltä löytyvän kullan ja esimerkiksi viidenneltä riviltä löytyvän hopean käyttäytymisessä. Suhteelliset efektit selittävät myös muita ominaisuuksia, kuten värin ja Lewis-happamuuden.²⁰

Mikäli suhteellisia efektejä ei otettaisi huomioon, kullan 5s- ja 6d-orbitaalien energiat olisivat samaa luokkaa kuin hopean 4s- ja 5d-orbitaalien. Suhteelliset efektit huomioden tilanne kuitenkin muuttuu merkittävästi: 1s-elektronien suuri nopeus aiheuttaa kaikkien s- ja p-orbitaalien supistumisen. Supistuneet s- ja p-orbitaalit varjostavat ulompia d- ja f-orbitaaleja, jolloin kullan 5d-orbitaali laajenee. Laajentuneella orbitaalilla elektronien välillä on vähemmän repulsiota. Suhteellisten efektien aiheuttamien orbitaalimuutosten takia kullan 6s-orbitaalin energia on matalampi ja 5d-orbitaalin energia on huomattavasti korkeampi kuin ilman suhteellisten efektien huomioimista.²¹

Suhteellisten efektien aiheuttamasta orbitaalirakenteesta johtuen kulta-ligandi-sidokset ovat huomattavasti vahvempia kuin hopea-ligandi-sidokset. Hopeaan verrattuna kullalla on myös korkeampi ionisaatiopotentiaali. Lisäksi kullan 5d-elektronien korkea energia ja vähäisempi repulsio tekevät kullasta vähemmän nukleoofiilisen metallin, jolloin katalyyttisykleissä ei tapahdu hapettavaa additiota.²⁰

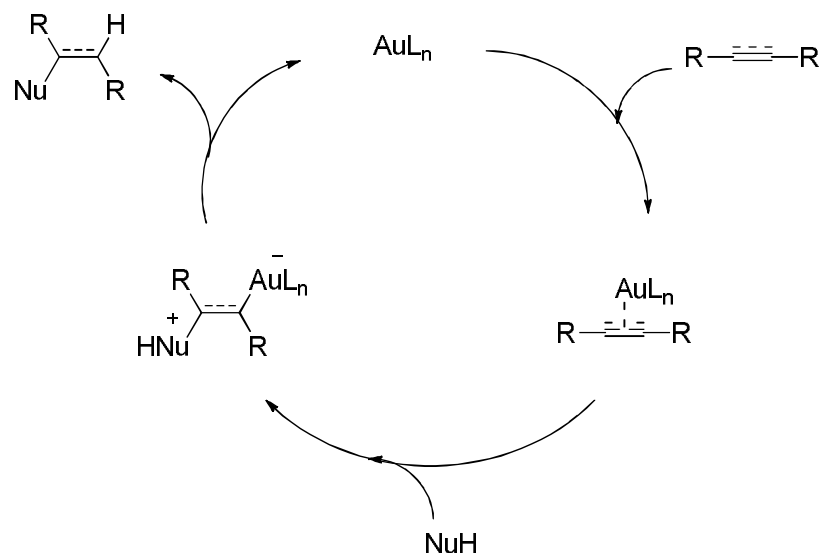
Kulta kykenee myös stabiloimaan kationisia intermediaatteja ollessaan kiinnittyneenä hiileen σ -sidoksella. Silloin sen laajentunut 5d-orbitaali peittää osin hiilen tyhjää p-orbitaalia ja sidos saa kaksoissidosluonteen (*engl.* 'backbonding'). π -Sidosten tapauksessa hajottavat orbitaalit ovat korkeammalla energialla, jolloin π -sidoksiin koordinoituneena kullan 5d-orbitaali ei kykene muodostamaan sidosta. Kun sidosta ei muodostu, kullan koordinoituminen tekee π -sidoksesta elektroniköyhemmän ja näin mahdollistaa nukleoofiilisen addition.²⁰

3.5 Katalyytin toiminta

Kationinen kulta katalysoi usein nukleofiilistä additiota alkyyniin, alleeniin tai alkeeniin, jolloin se toimii reaktioissa pehmeänä Lewisin happona. π -Fiilisenä yhdisteenä kulta koordinoituu hiili-hiili-kaksois- tai -kolmoissidokseen. Näin se mahdollistaa nukleofiilin hyökkäyksen. Ilman katalyyttiä hyökkäys voi olla hyvin hidas tai ei tapahdu ollenkaan ilman aktivoivia ryhmiä. Hiili-hiili-sidosten lisäksi kulta voi koordinoitua hiili-happi-sidokseen karbonyyleissä.²²

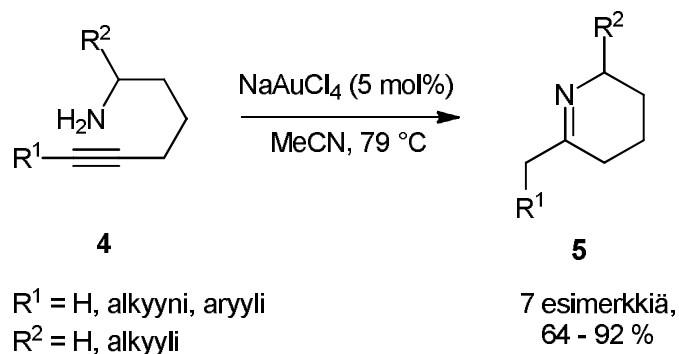
Kaaviossa 1 on kuvattu tyypillinen kultakatalysoitu nukleofiilinen additio. Katalyytti koordinoituu alkeeniin, alkyyniin tai alleeniin, jonka jälkeen nukleofiili hyökkää aktivoituun sidokseen. Syklin viimeisessä vaiheessa kulta korvautuu elektrofiilillä, useimmiten protonilla (protodeauraatio) tai halogeenilla (halodeauraatio). Deauraatio on yleensä hyvin nopea, eikä katalyyttisyklin intermediaatteja voida juurikaan eristää.¹³ Kullalla ei tavata muiden siirtymämetallien katalyysisykleistä tuttua β -hydridieliminaatiota.¹³

Kaavion 1 reaktion mukaisesti kultakatalysoidut ovat isohyptisiä, eli metallin hapetusaste ei muutu reaktion aikana. Muiden siirtymämetallien katalyyttinen toiminta perustuu usein redox-syklille, kun taas kullan tapauksessa redox-sykliä ei voida suorittaa ilman ulkoista hapetinta. Tällöin siirtymämetallikatalyysille tyypillisiä pelkistävää eliminaatiota tai hapettavaa additiota ei nähdä kultakatalysoiduissa reaktioissa.¹²



Kaavio 1. Tyypillinen kultakatalysoitu nukleofiilinen additio.

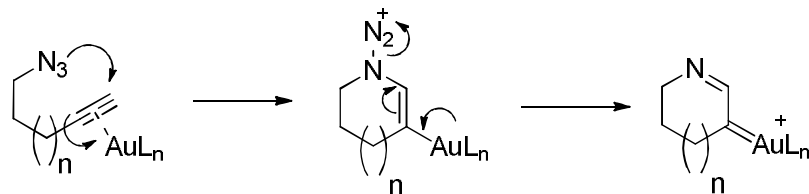
Typpiheterosyklisynteseissä nukleofiili on usein intramolekulaarinen aminoryhmä, jolloin nukleofiilisen addition seurauksena muodostuu rengasrakenne. Ensimmäinen esimerkki tällaisesta synteesistä julkaistiin vuonna 1987, jolloin 5-alkynyyliamiineista **4** valmistettiin 2,3,4,5-tetrahydropyridiinejä **5** (Kaavio 2).²³ Samoissa olosuhteissa suoritetusta 5-*endo-dig*-syklisaatiosta saatiin pyrroliineja lähes kvantitatiivisesti.



Kaavio 2. Ensimmäinen raportoitu intramolekulaarinen hydroaminaatio.²³

Myös intramolekulaarista atsidia on käytetty nukleofilina. Tällöin kulta toimii mekanistisesti nk. ”veto-työntö”-reaktiivisuuden mukaisesti (Kaavio 3).²⁴ Atsidi sisältää sekä nukleofiilin että lähtevän ryhmän (N_2). Vetovaiheessa atsidi hyökkää ensin aktivoituun alkyyniin muodostaen uuden hiili-typpi-sidoksen. Tämän jälkeen

työntövaiheessa kulta luovuttaa elektronitiheyttä substraatille, jolloin lähtevä ryhmä irtoaa ja muodostuu α -imiinikultakarbeeni. Karbeeni on altis nukleofiiliselle hyökkäykselle, jolloin nukleofiiliä vaihtamalla intermediaatista voidaan valmistaa erilaisia tuotteita.

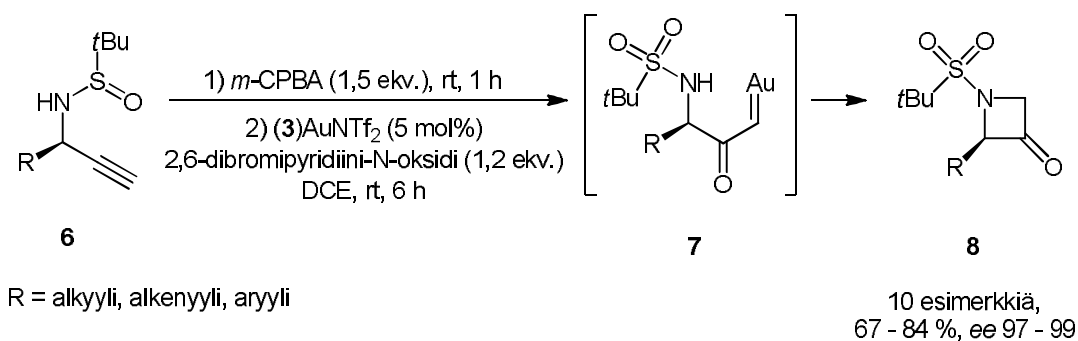


Kaavio 3. ”Veto-työntö”-reaktiivisuuden mekanismi.²⁴

4 Neliatomisten *N*-heterosyklien synteetit

4.1 Atsetidin-3-oni

Homogeenisellä kultakatalyysillä voitiin katalysoida kiraalisten atsetidin-3-onien synteesiä (Kaavio 4).²⁵ Reaktiossa sulfinamidista **6** tehtiin α -oksokultakarbeeni-intermediaatti **7**, joka syklistoitui ja hapettui atsetidin-3-oniksi **8**. Reaktio oli stereoselektiivinen ja saannot olivat pääasiassa hyviä. Reaktio-olosuhteet sallivat erilaiset funktionaaliset ryhmät tuotteen 2-aseman substituenttina. Menetelmällä voitiin valmistaa myös 2,2-disubstituoituja tuotteita, spiroyhdisteitä ja bisyklisiä laktameja. Aikaisemmin atseidin-3-oneja on syntetisoitu diatsoketoneista.²⁶ Diatsoyhdisteet ovat myrkyllisiä ja mahdollisesti räjähdysherkkiä eivätkä reaktioiden saannot ole korkeita. Kultakatalysoidulla menetelmällä voitiin välttää näiden yhdisteiden käyttö ja suorittaa reaktiot pääsääntöisesti huoneenlämmössä.

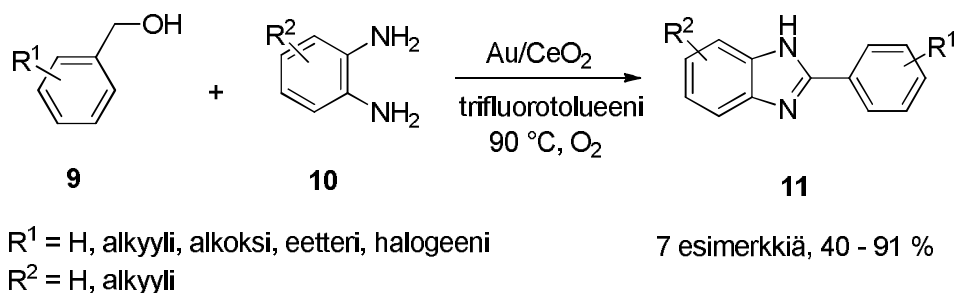


Kaavio 4. Sulfinamidien syklistointi atsetidin-3-oneiksi.²⁵

5 Viisiatomisten *N*-heterosyklien synteetit

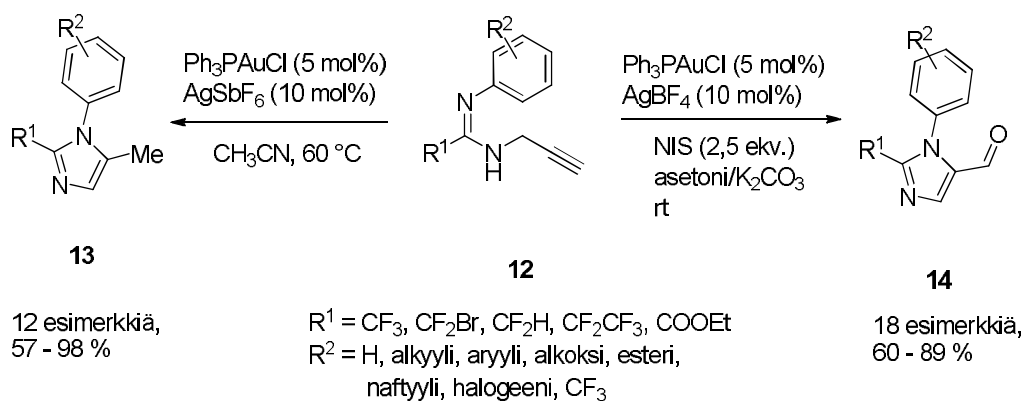
5.1 Imidatsoli

Bentsimidatsoleja **11** voitiin valmistaa nelivaiheisessa 'one-pot'-reaktiossa, jota katalysoi heterogeeninen kultakatalyytti (Kaavio 4).²⁷ Kulta oli sidottu CeO₂-nanopartikkeleihin. Reaktion lähtöaineet olivat bentsyylialkoholi **9** ja diamiini **10**. Kulta katalysoi alkoholin hapettumisen aldehydiksi ja imidatsolirenkaan muodostumista. Vastaavissa palladiumkatalysoidussa synteeseissä todettiin sivureaktioita, jotka voitiin välttää kultakatalyytillä sen paremman kemoselektiivisyyden ansiosta. Synteesi voitiin tehdä myös suoraketjuisilla alkoholeilla, mutta reaktioiden saannot jäivät heikoiksi.



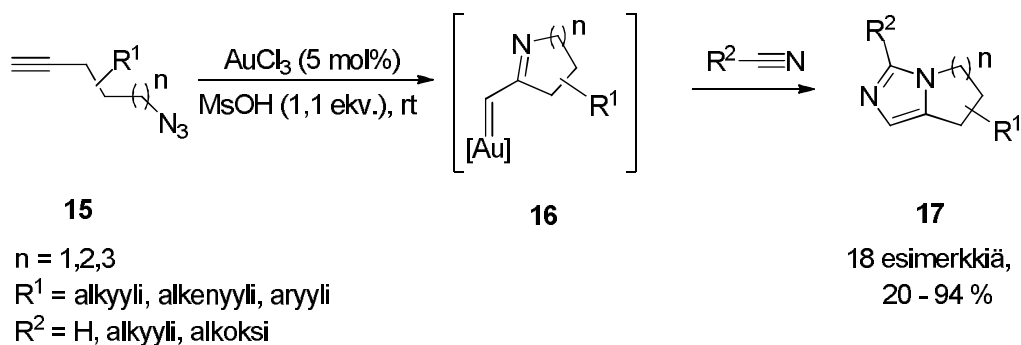
Kaavio 5. Bentsimidatsolisynteesi heterogeenisella Au/CeO₂-katalyytillä.²⁷

Wu *et al.* julkaisivat kulta(I)katalysoidun synteesireitin 2-fluorialkyyli-imidatsoleille (Kaavio 6).²⁸ Propargyyliamidiineista **12** valmistettiin 5-*exo-dig*-syklisaatiolla 2-fluorialkyyli-5-metyyli-imidatsoleita **13**. *N*-Jodisukkinyylin avulla samasta lähtöaineesta voitiin valmistaa 2-fluorialkyyli-imidatsoli-5-karbaldehydejä **14**. Kultakatalyytti aktivoi alkyynin huoneenlämmössä tai vähäisellä lämmityksellä. Menetelmä toimi myös propargyyliamidiineilla, joissa ei ole fluorialkyyliä. Imidatsolisynteesi onnistui kuitenkin vain terminaalisisilla alkyneillä.



Kaavio 6. 2-Fluorialkyyli-imidatsolien ja 2-fluorialkyyli-imidatsoli-5-karbaldehydien synteesi.²⁸

Kultakatalyyttisesti on mahdollista valmistaa myös bisyklisiä imidatsoleja (Kaavio 7).²⁹ Kultasuola muodosti atsidialkyylin **15** kanssa syklisoituneen α -imiinikultakarbeenin **16**, johon synteesin liuottimena käytettävä nitriliyhdiste hyökkäsi muodostaen imidatsolin **17**. Synteesin sivureaktiona tapahtui usein intramolekulaarinen Huisgen-reaktio, jonka tuote oli bisyklinen triatsoli. Katalyyttinä käytetyn $AuCl_3$:n avulla sivutuotteen muodostuminen voitiin minimoida.

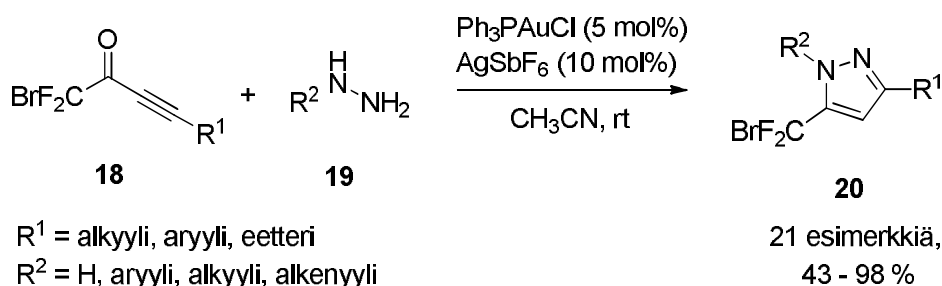


Kaavio 7. Bisyklisten imidatsolien synteesi.²⁹

5.2 Pyratsoli, pyratsoliini ja pyratsolidiini

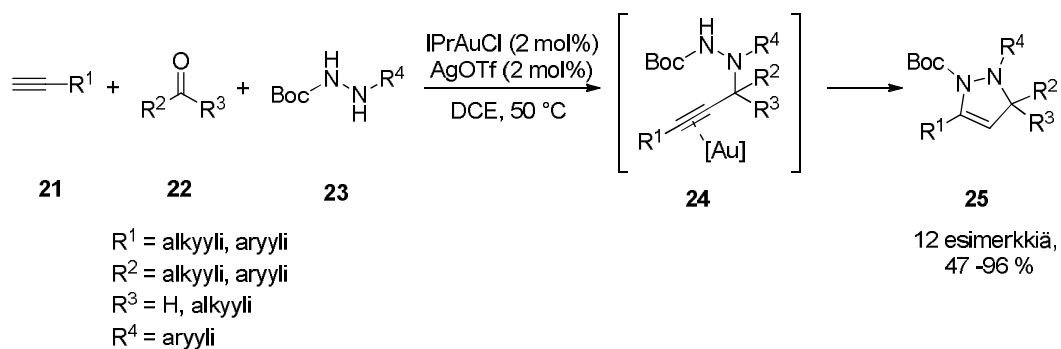
Bertrand *et al.* julkaisivat ensimmäiset kultakatalysoidut pyratsolisynteesit vuonna 2011.³⁰ Syntheseissä käytettiin homogeenistä kulta(I)katalyyttiä liittämään hydratsiini diyyiniin. Reaktioissa käytettiin symmetrisiä diyynejä, jolloin reaktioiden regioselektiivisyyttä ei selvitetty. Hydratsiinia käyttävällä reaktiolla on hyvä atomiekonomia, mutta reaktiot diyyneiden kanssa vaativat paljon energiaa ja pitkiä reaktioaikoja.

Myöhemmin samana vuonna julkaistiin synteesireitti fluoratuille pyratsoleille **20** (Kaavio 8).³¹ Diyynin sijaan hydratsiini **19** reagoi fluoratun alkynyyliketonin **18** kanssa. Reaktio oli regioselektiivinen ja synteesi voitiin suorittaa huoneenlämmössä.



Kaavio 8. 5-bromidifluorimetyylipyratsolisynteesi.³¹

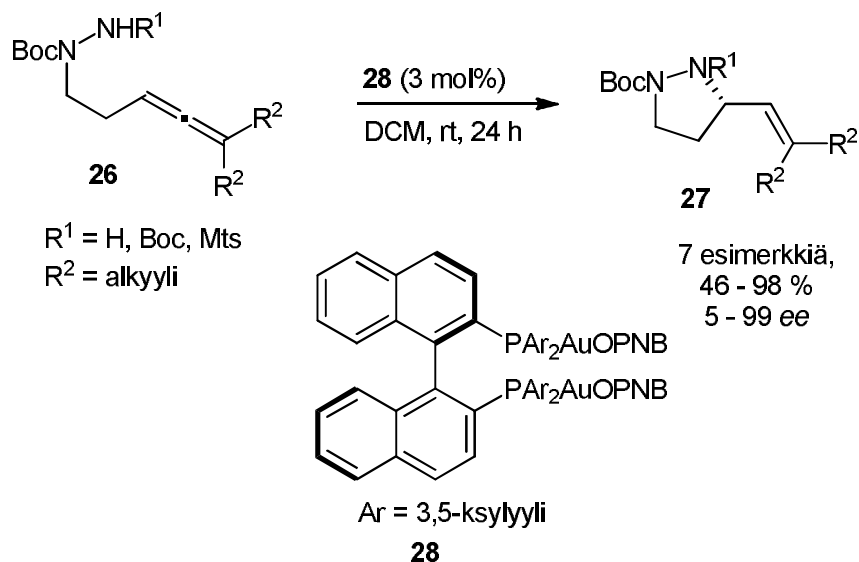
Pyratsoliinisynthesissä on käytetty myös Mannich-tyylistä A^3 -reaktiota, jossa alkyyni **21**, aldehydi **22** ja amiini **23** reagoivat keskenään (Kaavio 9).³² Aldehydi voitiin korvata ketonilla, joskin tällöin ketonia tarvittiin suurempi ainemäärä. A^3 -reaktion tuote oli propargyylihydratsiini **24**, jonka alkyyniin kultakatalyytti koordinoitui. Tämän seurauksena tuotteena muodostui substituoituja pyratsoliineja **25**. Erityistä reaktiossa oli se, että kaikki kolme komponenttia olivat mukana muodostuneessa pyratsolirenkaassa eikä tutkimusryhmän mukaan tällaista ollut aiemmin raportoitu millään metallikatalyytillä.



Kaavio 9. A^3 -reaktio ja sitä seuraava pyratsoliinin muodostuminen homogeenisella kultakatalyysillä.³²

Reaktioissa kulta katalysoi sekä A^3 -reaktiota että *5-endo-dig* intramolekulaarista hydroaminaatiota. Dihydropyratsolisynteesit etenivät huoneenlämmössä tai miedolla lämmityksellä. Amiinina käytettiin hydratsiinijohdannaisia, joiden substituentteja vaihtelemalla voitiin vaikuttaa reaktion regioselektiivisyyteen. 1,2-dialkyylibentseeniä käyttämällä voitiin muodostaa dihydroindatsoleja.

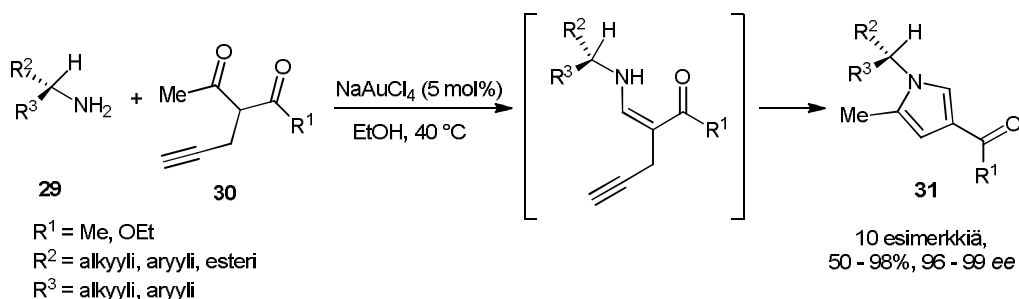
Myöhemmin julkaistiin samantapainen synteesireitti pyratsolidiineille.³³ Synteesireitissä valmistettiin **22**:a vastaava α -hydratsiiniesteriprekursori, jonka kultakatalysoidussa *5-exo-dig*-syklisaatiossa kaksoissidos jäi muodostuvan renkaan ulkopuolelle ja lopputuote on pyratsolidiini. Pyratsolidiineja valmistettiin myös alleeniaktivaation avulla (Kaavio 10).³⁴ Reaktiot etenivät huoneenlämmössä ja olivat enantioselektiivisiä. Saannot olivat erinomaisia lukuun ottamatta suojaamattoman amiinin käyttöä ($R^1 = \text{H}$).



Kaavio 10. Alleenin enantioselektiivinen hydroaminaatio.³⁴

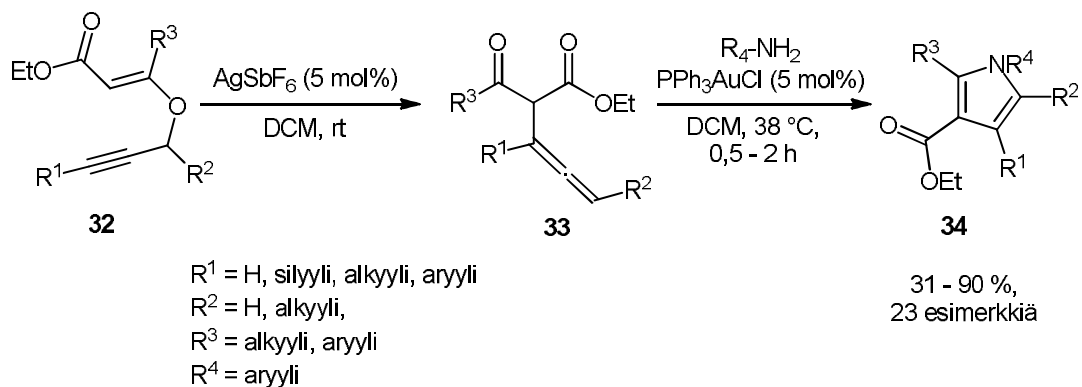
5.3 Pyrroli

Useita kultakatalysoituja pyrrolisyntesejä on raportoitu 2000-luvun alusta lähtien. Kiraalisista amiineista **29** ja 1,3-dikarbonyyleista **30** valmistetuista enamiineista voitiin syklisoida 1,2,5-trisubstituoituja 3-asyylipyrroleja **31** tehokkaasti (Kaavio 11).³⁵ Saannot vaihtelivat kohtuullisista erinomaisiin, mutta reaktion stereoselektiivisyys oli hyvin korkea. Stereokeskus säilytti konfiguraationsa reaktiossa.



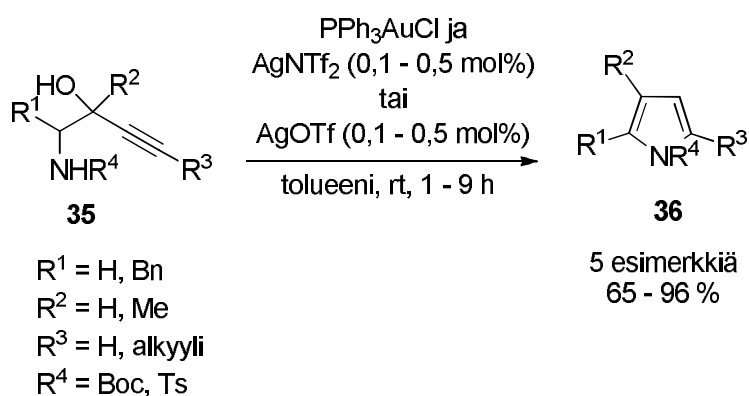
Kaavio 11. Stereoselektiivinen pyrroliinisynteesi.³⁵

Myöhemmin Kirsch *et al.* käyttivät propargyylivinyylieettereistä valmistettuja alleeneja pyrroliprekursoreina (Kaavio 12). Kyseessä oli 'one-pot'-synteesi, jossa substituoitu pyrroli **34** muodostui toisiintumisen, kondensaation ja syklisaation tuloksena.³⁶



Kaavio 12. 3-Asyylipyrrolien 'one-pot'-synteesi.³⁶

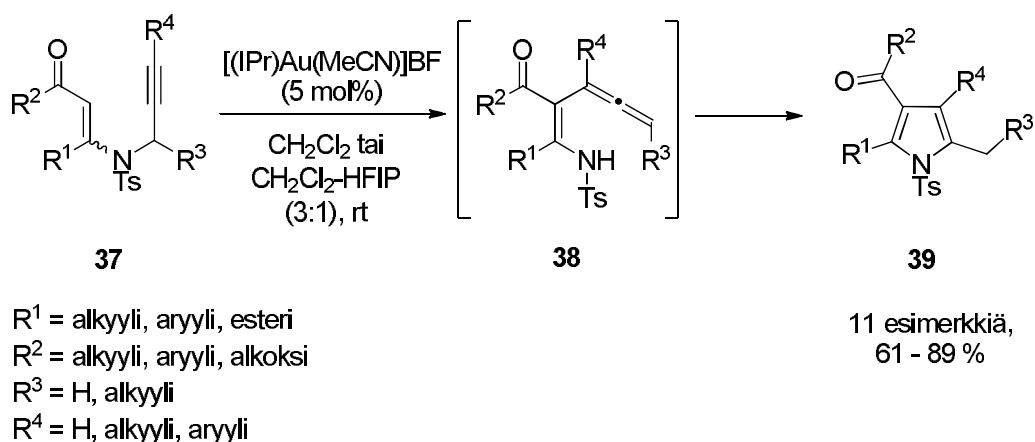
Yksinkertainen tapa valmistaa substituoituja trisubstituoituja pyrroleja **36** oli amino-3-alkyn-2-olien **35** intramolekulaarinen hydroaminaatio erilaisilla Au(I)/Ag(I)-katalyyttisysteemeillä (Kaavio 13).³⁷ Tämän synteesireitin avulla kehitettiin myös 'one-pot'-synteesi, jossa 2-en-4-yn-1-olit aminoitiin ja syklisoitiin pyrroleiksi.³⁸



Kaavio 13. Alkyyniaktivaatiolla suoritettava pyrrolisynteesi.³⁷

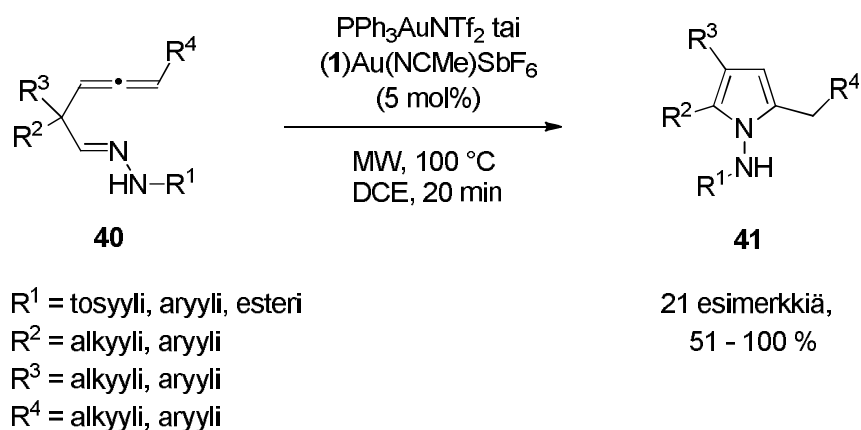
2010-luvulla pyrrolisyntesejä on kehitetty edelleen ja erityisesti prekursoriskaalaa on laajennettu. Yksinkertainen esimerkki on 4-pentyyninitriilien syklisointi yhdistetyllä kulta(I)/sinkki(II)-katalyyysillä.³⁹ Tuotteiden saannot kuitenkin vaihtelivat suuresti ja useimmiten reaktiosta saatiin kahden isomeerin seos.

Pelkkää kultakatalyyysiä käyttävällä synteesireitillä voitiin valmistaa tri- ja tetrasubstituoituja pyrroleja **39** *N*-propargyyli- β -enaminoneista **37** (Kaavio 14).⁴⁰ Enaminonista muodostui α -allenyyli-intermediaatti **38**, josta saatiin pyrroli amino-Claisen-toisiintumisen kautta.

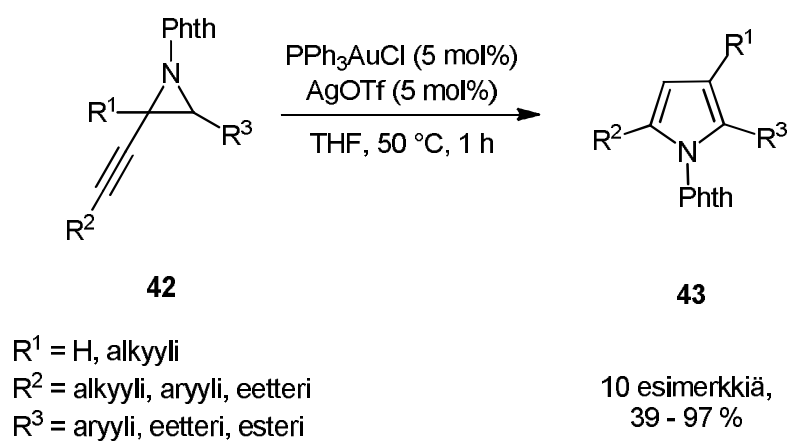


Kaavio 14. Pyrrolisynteesi homogeenisellä kulta(I)katalyytillä.⁴⁰

Samankaltainen synteesi on voitu suorittaa myös mikroaaltoreaktorin avulla. Synteesissä kulta katalysoi β -allenyylihydratsonin **40** syklisoitumista pyrroliksi (Kaavio 15).⁴¹ Syntesejä tehtiin kahdella eri homogeenisellä kultakatalyytillä, PPh_3AuNTf_2 :lla ja $JohnPhosAu(NCMe)SbF_6$:lla. Mikroaaltoreaktorin avulla reaktioajat olivat lyhyitä. Hydratsonissa voitiin käyttää erilaisia ryhmiä, joista etenkin 2,4-dinitrofenyylihydratsoneja käyttämällä saannot olivat usein kvantitatiivisia. Reaktiossa tapahtui 1,2-alkyyli- tai -aryylimigraatio. Migraatio osoittautui selektiiviseksi, sillä etyyli- ja fenyyli-ryhmät migratoituvat ennen metyyli-ryhmää. Samankaltaista pyrrolisynteesiä on tehty myös kulta(I)katalyytillä, joka on sidottu polystyreenipolymeeriin.⁴²



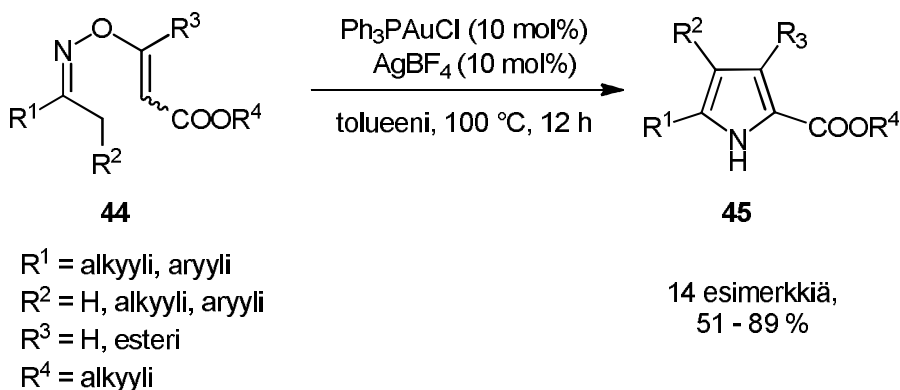
Kaavio 15. Pyrrolisynteesi alleeniaktivoinnin avulla.⁴¹



Kaavio 16. Pyrrolisynteesi alkynyyliatsiriineista.⁴³

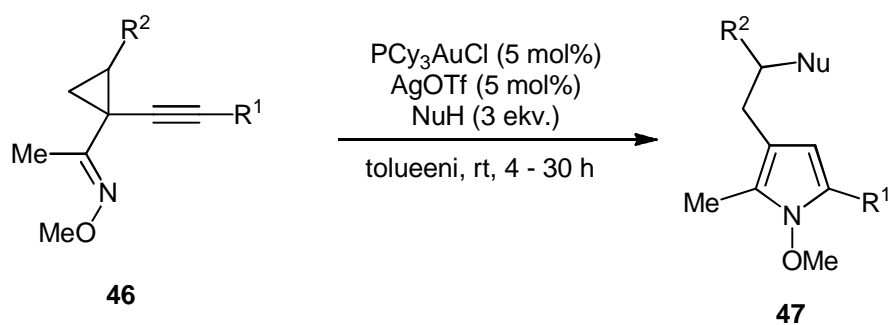
Pyrroleja on mahdollista myös valmistaa alkynyyliatsiridiineista (Kaavio 16). Vuonna 2010 julkaistiin kultakatalysoitu reaktio, jossa atsiriidiini **42** toisiintui pyrroliiniksi **43**.⁴³ Reaktioissa käytettiin ftalimidisuojustuja atsiridiineja. Menetelmä soveltui erityisesti pyrroli-2-karboksylaattien valmistukseen.

Erilaiset oksiimit tarjoavat pyrrolisynteesiin sopivan lähtöaineryhmän. *O*-Vinyylioksiimeista **44** voitiin valmistaa di-, tri- tai tetrasubstituoituja pyrroliineja **45** (Kaavio 17).⁴⁴ Julkaistu synteesi on ensimmäinen esimerkki kultakatalysoidusta *O*-vinyylioksiimin syklisaatiosta sekä typpi-happi-sidoksen katkeamisesta. Aiemmin sama reaktio oli saatu aikaan ilman kultakatalyyttiä huomattavasti korkeammassa lämpötilassa.⁴⁵



Kaavio 17. *O*-Vinyylioksiimin syklisointi pyrroliiniksi.⁴⁴

Vuonna 2012 Zhang *et al.* julkaisivat pyrrolisynteesin, jossa pyrrolin prekursorina käytettiin 1-(1-alkynyyli)syklopropyylioksiimieettereitä **46** (Kaavio 18).⁴⁶ Mahdollisessa mekanismissa kulta(I)katalyytti aktivoi alkyyenin, jolloin muodostuu pyrrolin rengas. Tämä mahdollistaa nukleofiilin (R^3) hyökkäyksen syklopropaniin, minkä seurauksena lopputuotteena muodostuu substituoitunut *N*-alkoksi-pyrroli **47**. Synteesi voitiin suorittaa huoneenlämmössä. Tämän lisäksi reaktio oli regio- ja enantioselektiivinen. Samana vuonna ryhmä julkaisi synteeseitin, jossa prekursorina käytettiin 2-(1-alkynyyli)-alk-2-en-1-onioksiimeja **48**.⁴⁷ Synteesireitti muistutti paljon aiempaa ja tässäkin reaktiossa käytettiin homogeenista kulta(I)katalyyttiä. Kiraalista ligandia käyttämällä myös tämä synteesi oli enantioselektiivinen.

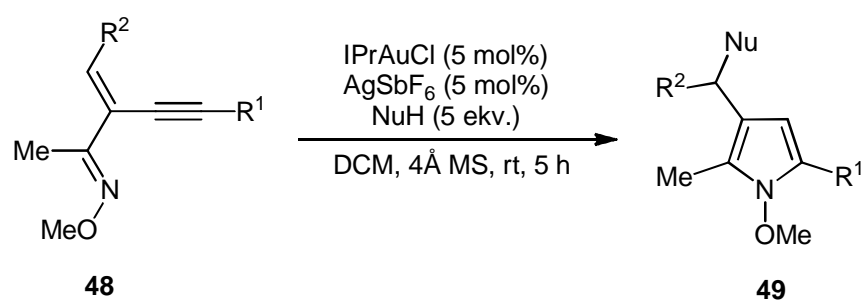


R¹ = alkyyli, aryyli, alkenyyli, esteri, naftyyli

R² = H, alkyyli, aryyli

Nu = alkoholi, amiini

20 esimerkkiä,
49 - 99 %



R¹ = alkyyli, aryyli, naftyyli

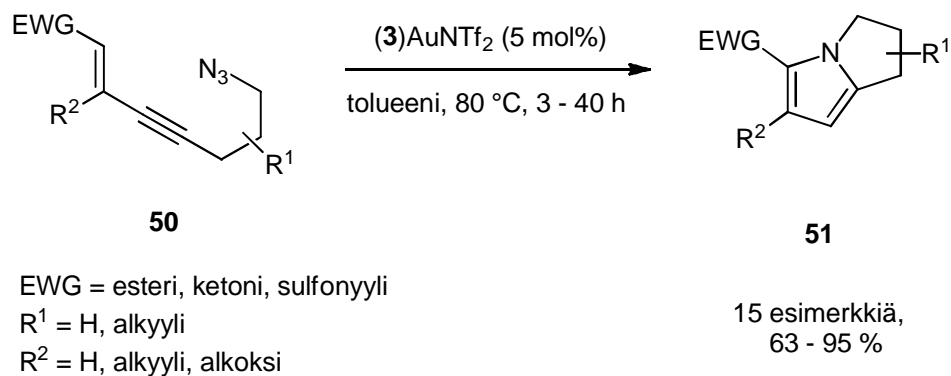
R² = aryyli, naftyyli

Nu = alkoholi, aryyli, alkenyyli, indoli

18 esimerkkiä,
64 - 99 %

Kaavio 18. *N*-alkoksipyrrolien synteesi oksiimeista.^{46,47}

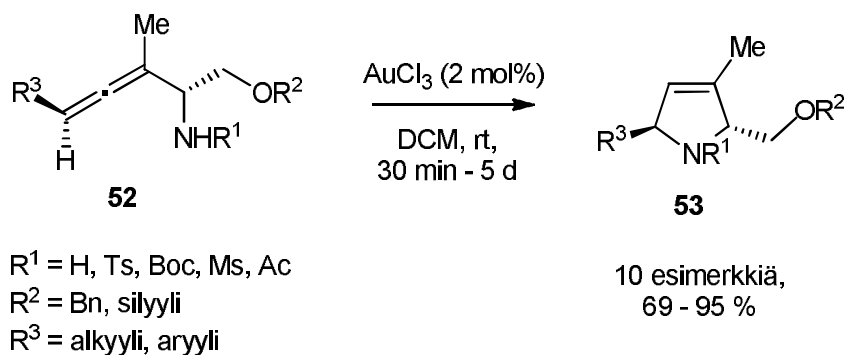
Alkyyiniaktivaatiolla on tehty pyrrolitsiineja, joissa pyrrolirengas muodostaa pyrrolidiinirengaan kanssa bisyklisen yhdisteen.⁴⁸ Synteesissä atsidialkyyini **50** sykloitiin homogeenisella kulta(I)katalyytillä 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolitsiiniksi **51** (Kaavio 14). Katalyytti koordinoitui alkyyniin, mikä mahdollisti intramolekulaarisen hydroaminaation. Tuotteena muodostui pyrrolidiinirengas. Tämän jälkeen pyrrolisykli muodostui elektroneja puoleensavetävän ryhmän vaikutuksesta. Tällaisena ryhmänä toimivat esimerkiksi karbonyyli- ja sulfonyyliryhmä.



Kaavio 19. Pyrrolitsiinin synteesi alkyynitriatsolista.⁴⁸

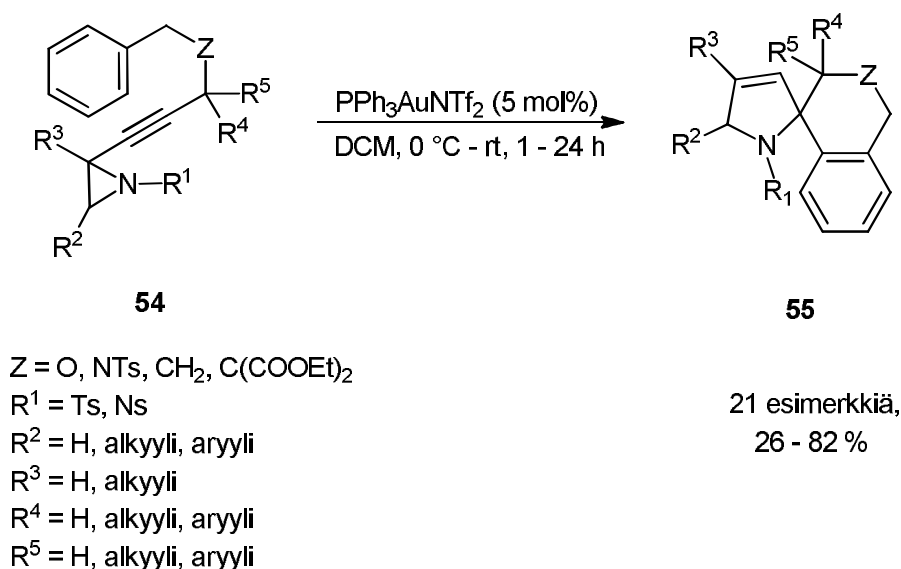
5.4 Pyrroliini

Pyrroliinisynteesit ovat olleet pyrrolisyntesejä vähemmän esillä 2000-luvulla. Alkyyniaktivaatiolla voitiin α -aminoynonijohdannaisista syklisoida pyrrolin-4-oneja. Alleeniaaktivaation avulla voitiin valmistaa substituoituja pyrroliineja **53** (Kaavio 20).⁴⁹ Synteesissä tutkittiin suojaryhmän vaikutusta alleenin **52** intramolekulaariseen hydroaminaatioon: vapaalla amiinilla reaktion eteneminen loppuun kesti päiviä, suojattuna reaktiot etenivät parhaimmillaan alle tunnissa ja tuotteena saatiin pyrroliineja **53**.



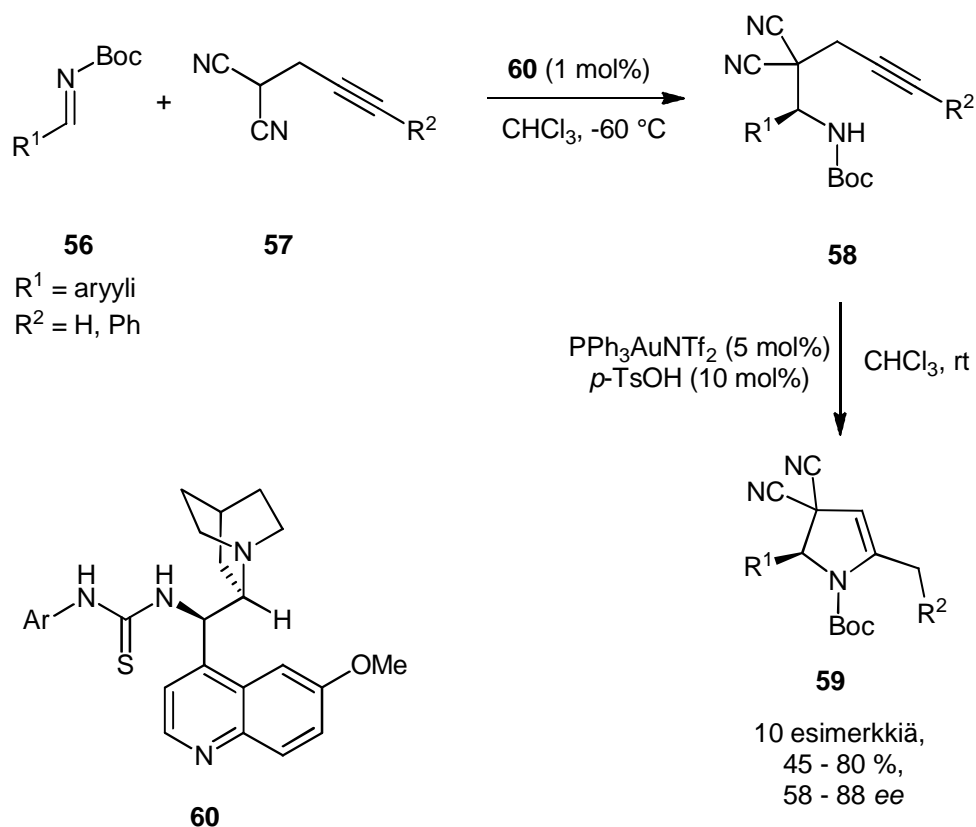
Kaavio 20. Alleeniaaktivaatiolla suoritettava pyrroliinisynteesi.⁴⁹

2010-luvulla on raportoitu muutamia uusia kultakatalysoituja pyrroliinisynthesejä. Vuonna 2011 Pale *et al.* julkaisivat synteesin, jossa alkynylyliatsiridiineista **54** voitiin valmistaa pyrrolien lisäksi spiro[isokromaani-4,2'-pyrroliini]-yhdisteitä **55** (Kaavio 21).⁵⁰ Tutkimusryhmä julkaisi lisää samankaltaisia synthesejä vuonna 2012.⁵¹ Päivitetyssä artikkelissa vertailtiin myös kulta- ja hopeakatalyyttien toimintaa. Samoista prekursoreista kulta(I)katalyyteillä voitiin tehdä pyrroliinirengas ja hopeakatalyyteillä alleeni.



Kaavio 21. Pyrroliinirengaan muodostuminen kultakatalyytsillä.^{50,51}

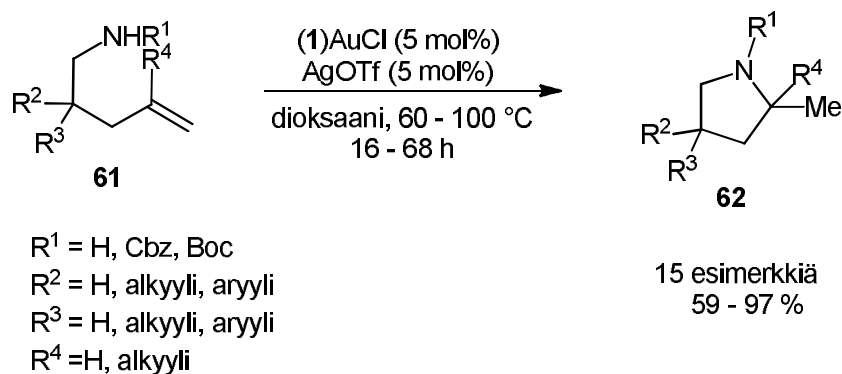
Pyrroliineille on julkaistu myös asymmetrinen 'one-pot'-synteesi (Kaavio 22).⁵² Synteesissä yhdistettiin organokatalyytin ja kulta(I)katalyytin käyttö. Boc-suojattu imiini **56** liitettiin propargyloituun malononitriiliin **57** enantioselektiivisessä Mannich-reaktiossa asymmetrisen tioureaorganokatalyytin **60** avulla. Prekursorin **58** syklistoituessa stereokeskus säilyttää konfiguraationsa. Tuotteena saatiin optisesti aktiivisia pyrroliineja **59**. Elektroniköyhät imiinit antoivat reaktiosta paremman saannon. Synteesi onnistui kohtuullisesti elektronirikkailla imiineilläkin, mutta saannon lisäksi myös enantioselektiivisyys heikkeni. Samanlaista kultakatalysoitua syklistaatiota on käytetty esimerkiksi meriperäisten toksien totaalisynteesissä.⁵³



Kaavio 22. Asymmetrinen 'one-pot'-pyrrolidiinisynteesi.⁵²

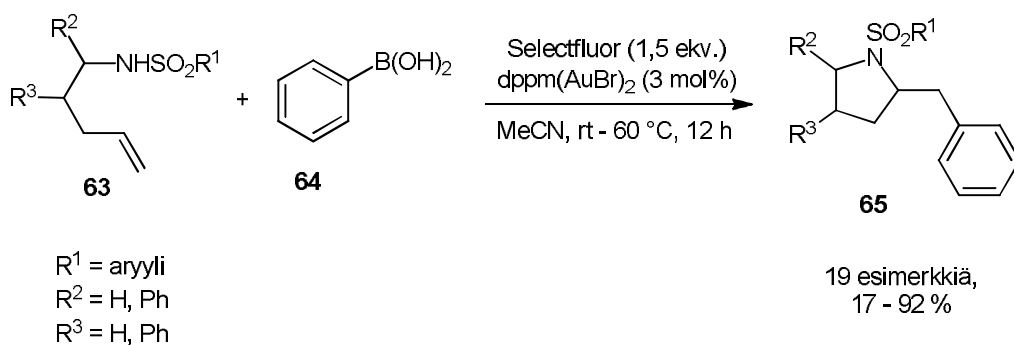
5.5 Pyrrolidiini

Pyrrolidiinisynteesistä on pyrrolisynteesin tavoin laajalti raportoitu edellisen vuosikymmenen aikana. Tällöin raportoitiin aktivoimattomien alkeenien hydroaminaatio (Kaavio 23).⁵⁴ Synteesit vaativat paljon energiaa sekä pitkiä reaktioaikoja. Saannot olivat kuitenkin pääosin erinomaisia. Myöhemmin raportoitiin vastaavanlainen 'one-pot'-synteesi, jossa 1,5-dieeniin liitettiin tosyyliamiini intermolekulaarisella hydroaminaatiolla.⁵⁵ Tämän jälkeen pyrrolidiini muodostui intramolekulaarisella hydroaminaatiolla kaavion 23 reaktion tavoin.



Kaavio 23. Aktivoimattoman alkeenin hydroaminaatio.⁵⁴

Vuonna 2010 alkeeniin hydroaminaatioon yhdistettiin arylaatio (Kaavio 24).⁵⁶ Aktivoimattoman alkeenin **63** ja aryyliboorihapon **64** välistä reaktiota katalysoi kulta(I)katalyytti, joka katalyyttisyklin alussa hapetettiin kulta(III):ksi Selectfluorin avulla. Tutkimusryhmän mukaan katalyytti irtosi substraateista bimolekulaarisen pelkistävän eliminaation avulla. Reaktiot olivat nopeampia ja tarvitsivat vähemmän lämmitystä kuin kaavion 23 reaktio, mutta saannot olivat keskimäärin matalampia.

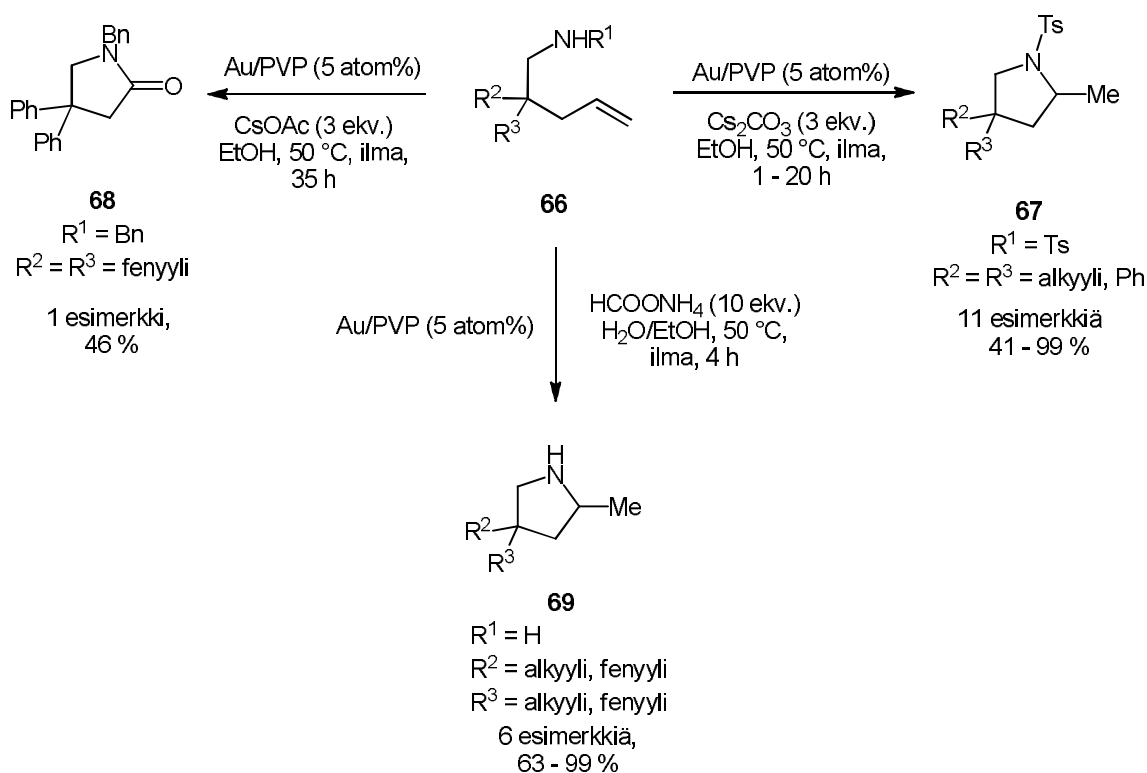


Kaavio 24. Aktivoimattoman alkeenin aminoarylaatio.⁵⁶

Kuluvalla vuosikymmenellä pyrrolidiinisynteesiä on tehty erilaisia alifaattisia alkeeneita käyttäen. Tosyloitu γ -aminoalkeeni **66** syklisoitui pyrrolidiiniksi **67** heterogeenisen kultakatalyytin avulla (Kaavio 25).⁵⁷ Kulta(III) oli sidottu poly(*N*-vinyyli-2-pyrrolidoni)polymeeriin (PVP). Reaktio vaati toimiakseen happea ja sopivan pelkistimen. NMR-kokeiden perusteella tuotteen protoni siirtyy liuottimen etyyli-ryhmästä. Reaktion

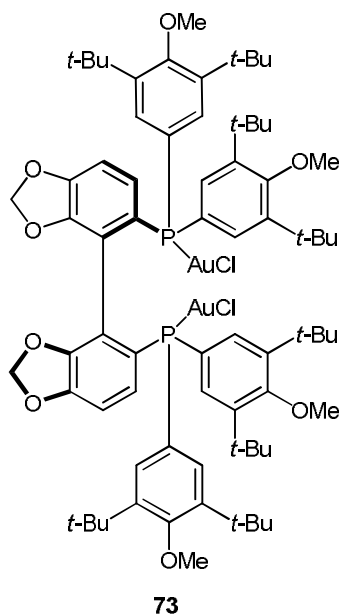
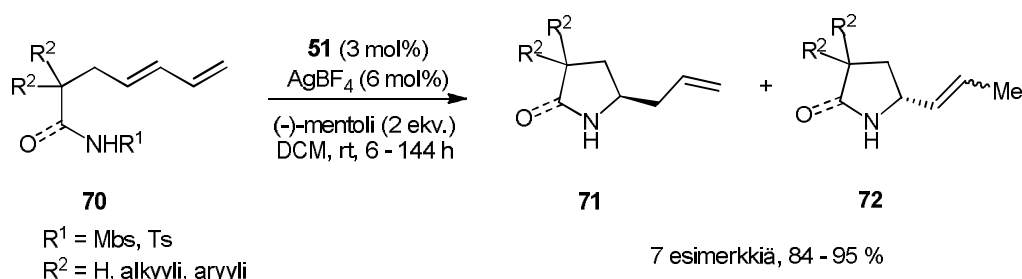
lopputuotetta oli mahdollista säännellä pienin muutoksin. *N*-Bentsyyli-4-pentenyyliamiinista voitiin muodostaa γ -laktaami **68** vaihtamalla emäs cesiumkarbonaatista -asetaattiin.⁵⁸

Heterogeenisellä PVP/Au-katalyytillä voitiin syntetisoida myös suojaamattomia 2-metyylipyrrolidiineja **69**. Tähän reaktioon sopiviksi pelkistimeksi todettiin muurahaishappojohdannaiset. Reaktion saannot olivat pääosin hyviä, mutta synteeseissä muodostui pieniä määriä pyrroliinisivutuotteita. Reaktiota ei myöskään saatu toimimaan amiinilla, jossa ei ollut substituentteja. NMR-kokeiden perusteella primäärisen amiinin syklistaatio erosi tosyloidun amiinin reaktiosta mekanistisesti siten, että tuotteen metyylisubstituentin protoni siirtyy formyyliiryhmästä.



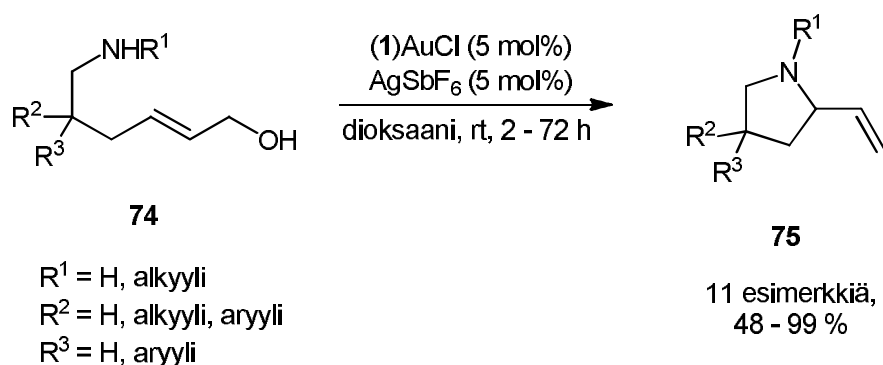
Kaavio 25. Pyrrolidiinien ja γ -laktaamin synteesi heterogeenisellä kultakatalyytillä.^{57, 58}

Pyrrolidiineja on syklisoitu alkeeneista myös homogeenisella kultakatalyysillä. Toste *et al.* julkaisivat synteesireitin, jossa 1,3-dieeneistä **50** muodostui intramolekulaarisella hydroaminaatiolla pyrrolidiineja **51** ja **52** (Kaavio 26).⁵⁹ Amidia käyttämällä voitiin valmistaa laktaami. Synteesissä käytetään kultakatalyytin lisänä (-)-mentolia. Tuotteet muodostuvat kahdella mekanismilla. Kulta(I)kompleksi **73** voi koordinoitua dieeniin ja tällöin **71** muodostuu intramolekulaarisen addition kautta. Kultakompleksi voi sitoutua myös Lewis-happona mentoliin, jolloin mentoli toimii vahvempana Brønsted-happona. Mentolin avulla **72:n** saanto 36-kertaistui.



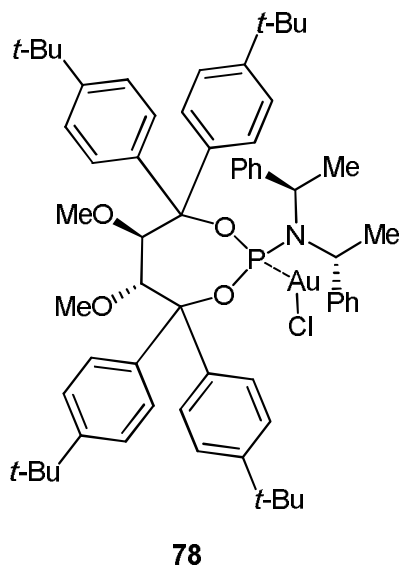
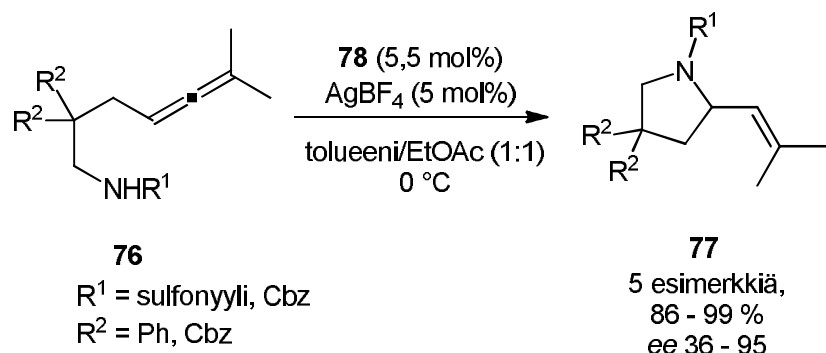
Kaavio 26. Pyrrolidiinisynteesi dieeniaktivoinnin avulla.⁵⁹

Pyrrolidiinisynteesissä voidaan käyttää myös allyylisiä alkoholeja (Kaavio 19).⁶⁰ Heksenoli **74** syklisoitui pyrrolidiiniksi **75** intramolekulaarisen hydroaminaation seurauksena. Reaktion päätteeksi hydroksyyli ryhmä eliminoitui vetenä, jolloin muodostui terminaalinen vinyylisubstituentti. Reaktiot olivat pääosin nopeita ja saannot erinomaisia lukuun ottamatta bentsyylikarbamaattisuojarahmnan käyttöä amiinissa. Tällöin reaktioaika piteni ja saanto laski, joskin synteesiä voitiin tehostaa hopeasuolaa vaihtamalla.



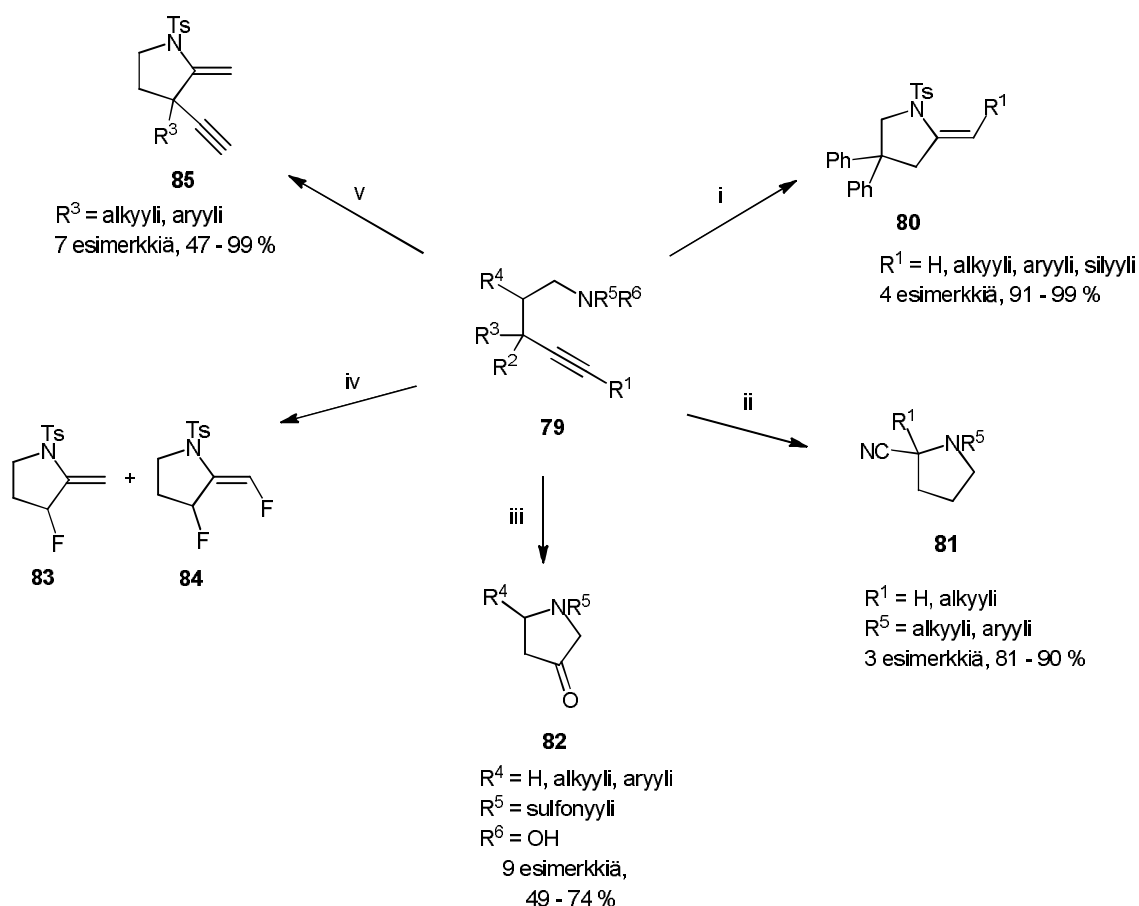
Kaavio 27. Vinyylisubstituoidun pyrrolidiinin synteesi.⁶⁰

Suojattuja vinyylipyrrolidiineja **77** on valmistettu myös alleenin aktivaation avulla (Kaavio 28).⁶¹ *N*-Suojatun alleenin **76** syklisointiin käytettiin tetra-aryyli-1,3-dioksolaani-4,5-dimetanolikatalyyttien (TADDOL) kaltaista asyklistä ligandia **78**. Reaktion saanto ja enantioselektiivisyys olivat erinomaisia tosyylisuojarahmnan käytettäessä.



Kaavio 28. Alleenin hydroaminaatio homogeenisella kulta(I)katalyytillä.⁶¹

Pyrrolidiineille on julkaistu useita synteesireittejä, joissa lähtöaineena käytetään 1,ω-aminoalkyynejä **79** (Kaavio 29). Alkeeniaktivoinnissa toiminut Au/PVP-katalyytti katalysoi myös alkyynin intramolekulaarista hydroaminaatiota.¹⁸ Tuotteena muodostuu pyrrolidiini **80**, jossa kaksoissidos jää pyrrolidiinirengaan ulkopuolelle. Alkyynin steerisistä eduista ja π -sidoksen suhteellisesta heikkoudesta johtuen hydroaminaatio on tehokkaampi alkyyneillä kuin alkeeneilla.⁷ Tällöin saannot ovat erinomaisia niin terminaalisisillä kuin molekyylin sisäisilläkin alkyyneillä.



Kaavio 29. Kultakatalysoitu pyrrolidiinisynteesi 1, ω -aminoalkyyneitä käyttäen. (i) Au/PVP (5 atom %), Cs₂CO₃ (3 ekv.), EtOH, 50 °C, ilma, 1-9 h; (ii) IPrAuCl (5 mol%), AgOTf (5 mol%), TMSCN (4 ekv.), H₂O (1 ekv.), dioksaani, 100 °C, MW, 0,5 h; (iii) IPrAuCl (5 mol%), AgBF₄ (5 mol%), 5 Å MS, toluene, 60 °C, 1-4 h; (iv) Au-katalyytti (5 mol%), Selectfluor (1,1 ekv.), rt, 12 h; (v) (*t*-Bu₃P)AuTRIP (5 mol%), CHCl₃, -55 °C, 1-7 d.^{18,62,63,64,65}

Alkyyenin kultakatalysoiduun hydroaminaatioon voidaan yhdistää myös syanointi.⁶² Tuotteena saadaan α -syanoituja pyrrolidiineja **81**. Reaktioiden saannot ovat hyviä, mutta synteesiä on mahdollista tehdä myös edullisemmilla katalyyteillä, kuten kupari(I)bromidilla ja hopea(I)fluoridilla.

Alkyyyniaktivaation avulla voidaan syntetisoida γ -laktaameja **82**.⁶³ Lähtöaineena käytettiin hydroksyyliamiineja. Reaktio toimi ainoastaan terminaalisisillä alkyyneillä. Molekyylin sisäisillä alkyyneillä hydroaminaatiossa muodostuu nitroni, joka on alkyyenin sisältävän

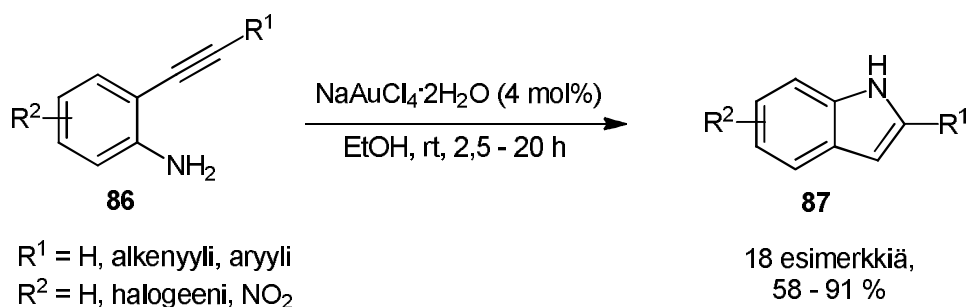
molekyylin avulla syklisoitavissa dihydroisoksatsoliksi. γ -Laktaameja voidaan valmistaa myös 1,6-diyyneistä.⁶⁶

Malacria *et al.* on julkaissut vastaavan kultakatalyyysin pyrrolidiinille, jossa katalyytin lisäksi käytettiin 1-kloorimetyyli-4-fluori-1,4-diatsoniabisyklo[2.2.2]oktaani bis(tetrafluoroboraattia) (Selectfluor).⁶⁴ Tuotteena saatiin joko monofluorattu **83** tai difluorattu **84** pyrrolidiini. Reaktio toimi parhaiten trifenyylifosfiinikulta(I)kloridilla. Lisäämällä Selectfluorin määrää ja pidentämällä reaktioaikaa **83** muuntui **84**:ksi.

1,4-Diyynejä voidaan käyttää metyleenipyrrolidiinien **85** valmistuksessa.⁶⁵ Reaktion saannot ovat korkeita erityisesti aryyli-substituenteilla. Kohtuullinen saanto oli mahdollista saada myös huoneenlämmössä, mutta tällöin enantioselektiivisyys kärsi huomattavasti. Jäähdytettynä enantioselektiivisyys voi olla jopa erinomaisella tasolla. Tuotteen tärkein ominaisuus onkin kvaternäärinen stereokeskus, joiden synteettiseen muodostumiseen on vain harvoja menetelmiä.

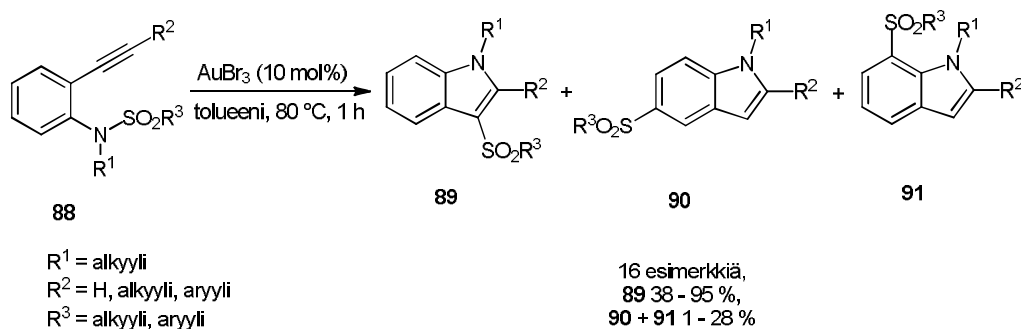
5.6 Indoli

2000-luvulla on raportoitu laajasti indolisynteesejä, jotka käyttävät lähtöaineenaan 2-alkynyylaniliinijohdannaisia **86**. Vuosituhannen alkupuolella indoleja syklisoitiin huoneenlämmössä kulta(III)katalyytillä (Kaavio 30).⁶⁷



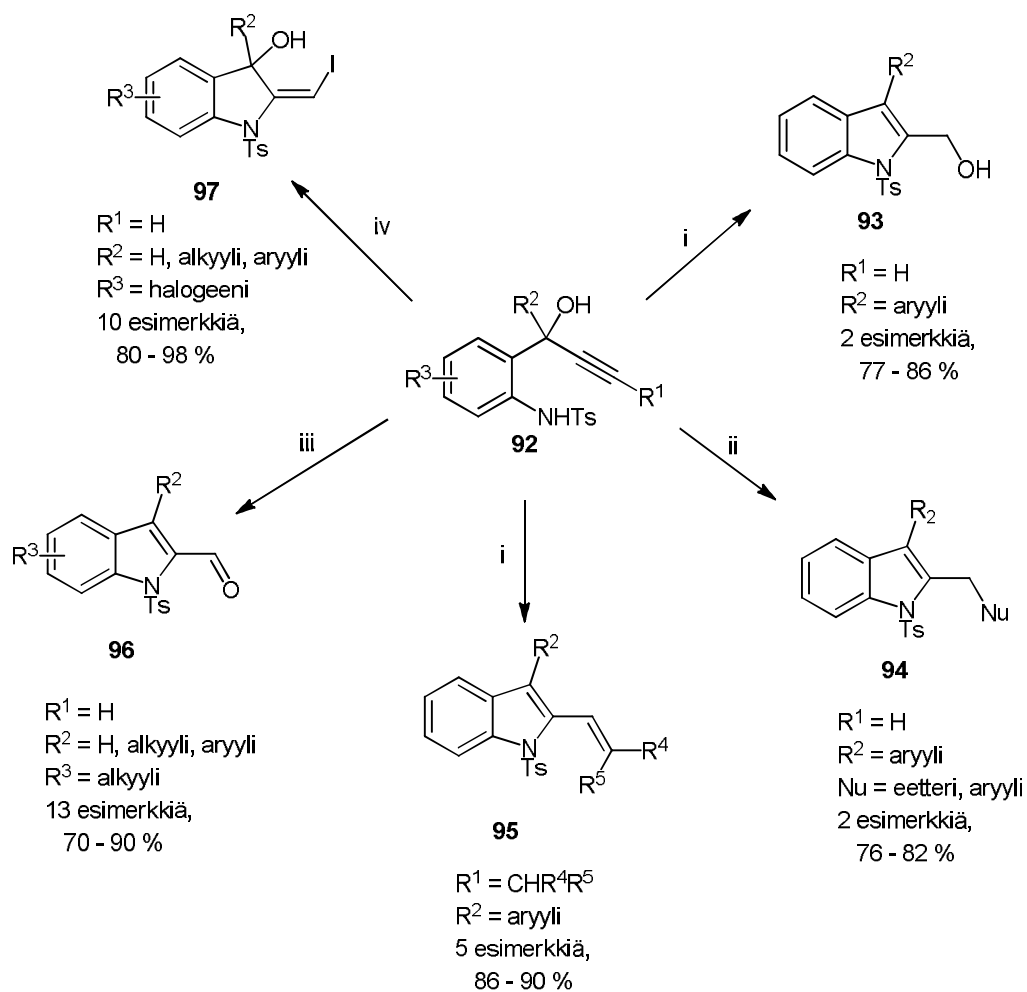
Kaavio 30. 2-Alkynyylaniliinin syklisointi indoliksi.⁶⁷

Yksinkertaista synteesireittiä kehitettiin eteenpäin erilaisia indolijohdannaisia varten. Lisäämällä reaktioon α,β -enoneja saatiin samasta reaktiosta 3-alkyyli-substituoituja indoleja.⁶⁸ *N*-Substituoiduista *N*-(2-alkynyylifenyyli)ureoista voitiin syklisoida indoli-1-karboksamideja.⁶⁹ Synteesi suoritettiin vedessä mikroaaltoreaktorin avulla. Au/Fe₂O₃-nanopartikkelikatalyysissä voitiin käyttää prekursoria, jossa aminoryhmän sijaan oli nitroryhmä.⁷⁰ Tällöin 'one-pot'-synteesissä pelkistettiin nitroryhmä amiiniksi, jonka jälkeen prekursori syklisoitui indoliksi. *N*-Sulfonyyliamiineja **88** syklisoitaessa todettiin typpi-rikki-sidoksen liittyvän alkyyniin, jolloin päätuotteena saatiin 3-sulfonyyli-indoleja **89** (Kaavio 31).⁷¹



Kaavio 31. 3-Sulfonyyli-indolisynteesi.⁷¹

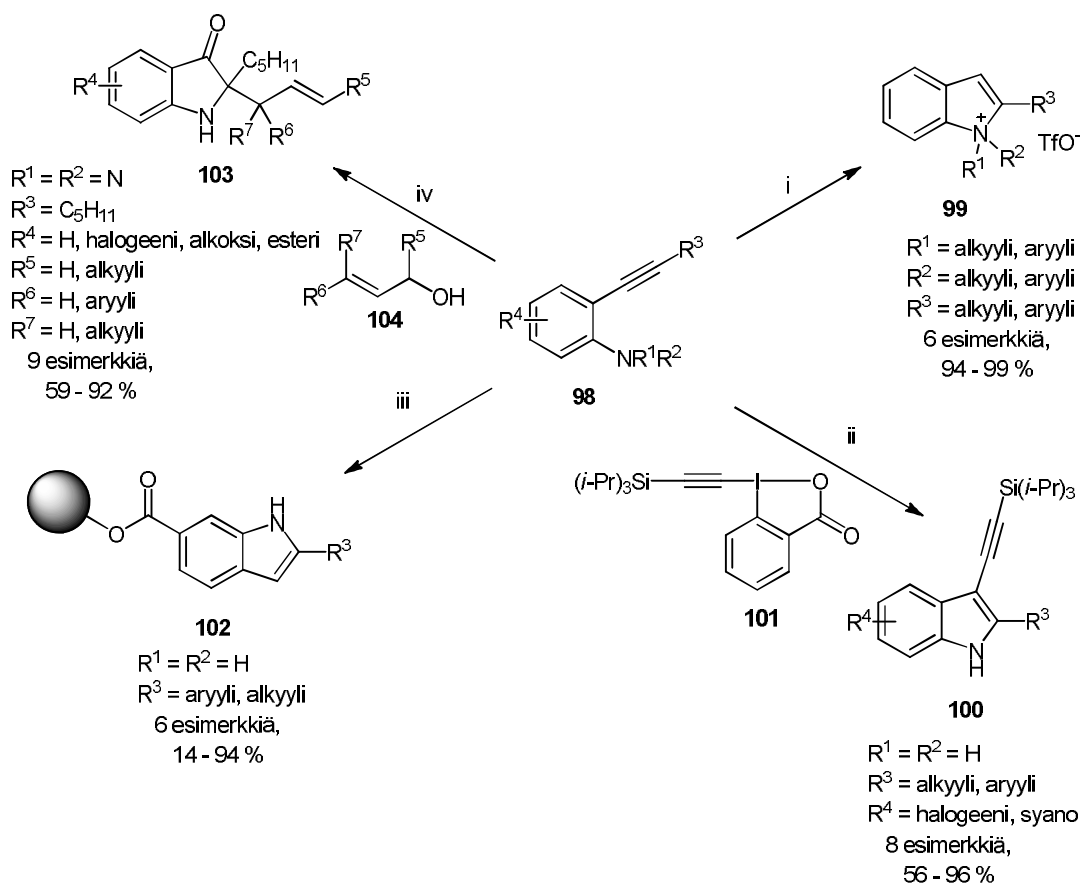
2010-luvulla on raportoitu useita indolisyntesejä vastaavanlaisista aniliiniprekursoreista. 2,3-Disubstituoiduille indoleille julkaistiin monipuolinen synteesireitti, jossa syklisoitiin tosyloituja aniliinijohdannaisia **92** (Kaavio 22).⁷² Terminaalisista alkyyneista on mahdollista valmistaa (1*H*-indol-2-yyli)metanoleja **93**. Synteesi voitiin suorittaa nukleofiilin läsnä ollessa, jolloin saatiin erilaisia substituenteja indolin 2-asemaan **94**. Nukleofiili voi olla esimerkiksi alkoholi. Molekyylin sisäiset alkyynit toimivat myös reaktiossa, jolloin tuotteena saadaan 2-vinyyli-1*H*-indoleja **95**.



Kaavio 32. Kultakatalysoitu 1*H*-indoli-2-karbaldehydi- ja *E*-2-(jodimetyyleeni)indolin-3-olisynteesi. (i) AuCl (5 mol%), AgOTf (5 mol%), HMPA (20 mol%), CaSO₄, tolueni, 110 °C, 2 h; (ii) AuCl (5 mol%), AgOTf (5 mol%), NuH (8 ekv.), HMPA (20 mol%), CaSO₄, tolueni, 110 °C, 2 h; (iii) (1)AuNTf₂ (5 mol%), NIS (2 ekv.), asetoni, 56 °C, 2 h; (iv) (1)AuNTf₂ (5 mol%), NIS (2 ekv.), asetoni, rt, 2 h.^{72, 73}

Synteesireittiä on voitu muokata myös käyttämällä erilaisia elektrofiilisiä reagensseja.⁷³ Lisäämällä reaktioon *N*-jodisukkinimidiä voitiin valmistaa 1*H*-indoli-2-karbaldehydejä **96**. Kulta katalysoi ensin alkyynin hydroaminaatiota ja tämän jälkeen 1,3-allyylinen alkoholin isomerisaatiota. Jäähdyttämällä samalla menetelmällä voidaan eristää *E*-2-(jodimetyyleeni)indolin-3-oleja **97**, joita lämmittämällä muodostuu vastaava karbaldehydi. Menetelmää voitiin käyttää vaihtelevasti erilaisten substituenttien kanssa. Elektroneja luovuttava ryhmä aniliinirenkaassa pienentää hieman reaktion saantoa, mutta kaksi

elektroneja luovuttavaa ryhmää estävät reaktion etenemisen täysin. Elektroneja luovuttavia ryhmiä voi kuitenkin olla liittyneenä karbinolihiileen (R^4). Elektroneja puoleensavetävät halidisubstituentit estävät karbaldehydin muodostumisen, jolloin tuotteena saadaan lämpötilasta riippumatta *E*-2-(jodimetyyleeni)indolin-3-oleja.



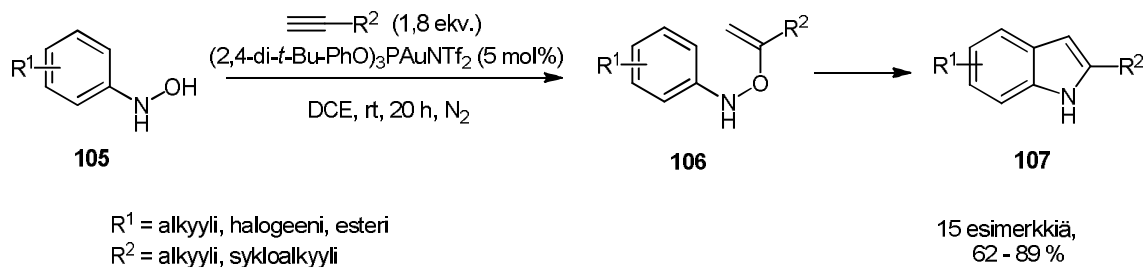
Kaavio 33. Indolisynteesi alkynyylianiliineista ja alkynyyliaryyliatsidista. (i) (CAAC)AuCl (5 mol%), AgOTf (5 mol%), $CDCl_3$, 60 °C, 0.5-7 h; (ii) 1) $NaAuCl_4 \cdot H_2O$ (2 mol%), *i*-PrOH, 2) AuCl (4 mol%), TIPS-EBX (**26**), rt, 4-30 h; (iii) AuCl (5 mol%), DCM, rt, 4 h; (iv) [(IAd)AuNTf₂] (4 mol%), NuH (10 ekv.), DCE, 50-60 °C, 1-24 h.^{74, 75, 76, 77}

Indoleja on syntetisoitu myös aniliinijohdannaisista **98**, joissa alkyyni on liitetty suoraan aniliinirenkaaseen (Kaavio 33). Bertrand *et al.* julkaisivat synteesireitin indolikompleksille, jossa kvaternäärisellä tyypellä on positiivinen varaus ja vastaionina on triflaatti-ioni **79**.⁷⁴ Lämmittämällä ja pidentämällä reaktioaikaa alkyyli-ryhmä migratoituu indolin 3-asemaan ja tuotteena saadaan *N*-alkyloitu indoli.

Substraatti voidaan syklisoida ja tämän jälkeen alkynyloida 'one-pot'-reaktiossa.⁷⁵ Tuotteena saadaan 3-silyylialkynyli-indoli **100**. Reaktiossa käytetään kahta eri kultakatalyyttiä: ensin kulta(III) katalysoi hydroaminaation, jonka jälkeen kulta(I) katalysoi alkynylation. Aniliinirenkaan elektroneja puoleensa vetävät substituentit hidastivat syklisaatiota huomattavasti. Syklisaatiota ei tapahtunut terminaalilla tai silyylieetterisuojaetuilla alkyneillä. Alkyynien sijasta indolin 3-asemaan voitiin liittää myös tetrahydrofuraani lisäämällä reaktioon 4-pentyn-1-olia.⁷⁸ Alkoholista syklisoitui tetrahydrofuraani, johon reaktiossa muodostunut indoli liittyi intermolekulaarisella nukleofiilisella additiolla.. Tuotteena muodostui 3-(2-metyylitetrahydrofuryyli)indoli.

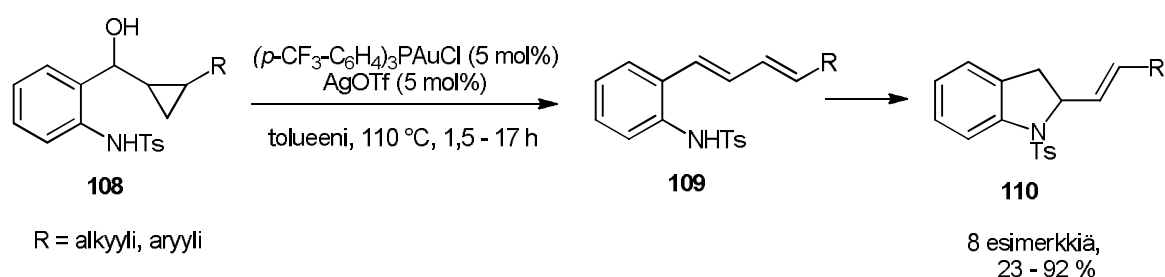
Vuonna 2012 julkaistiin ensimmäiset kultakatalysoidut kiintokantajasynteetit, joissa substraatti on sidottu kantajaan **102**.⁷⁶ Synteesireitti toimi erinomaisesti aryyli-substituenteilla, mutta alkyneillä saannot jäivät huomattavasti heikommiksi. Kulta(I)kloridi toimi reaktiossa merkittävästi paremmin kuin kulta(III)kloridi.

Aniliinien lisäksi indolisynteeseissä on käytetty 2-alkynyliaryyliatsideja, jolloin synteesissä käytetään hyväksi "veto-työntö"-reaktiivisuutta (Kaavio 2).⁷⁷ Muodostuva karbeeni on altis nukleofiilin hyökkäykselle. Nukleofiilinä voidaan käyttää allyylistä alkoholia **104**, joka liittyy indolin 3-asemaan ja käy läpi Claisen-toisiintumisen. Näin tuotteeksi muodostui indolin-3-oni **103**. Reaktiossa muodostuu kaksi kiraliakeskusta, joskin synteesin diastereoselektiivisyys on alhainen. Nukleofiileinä voitiin käyttää myös aryyliä ja alkyynialkoholeja, joille Claisen-toisiintuminen ei ole mahdollinen. Tällöin tuotteena saadaan indoli, jonka 3-asemaan nukleofiili on kiinnittynyt.



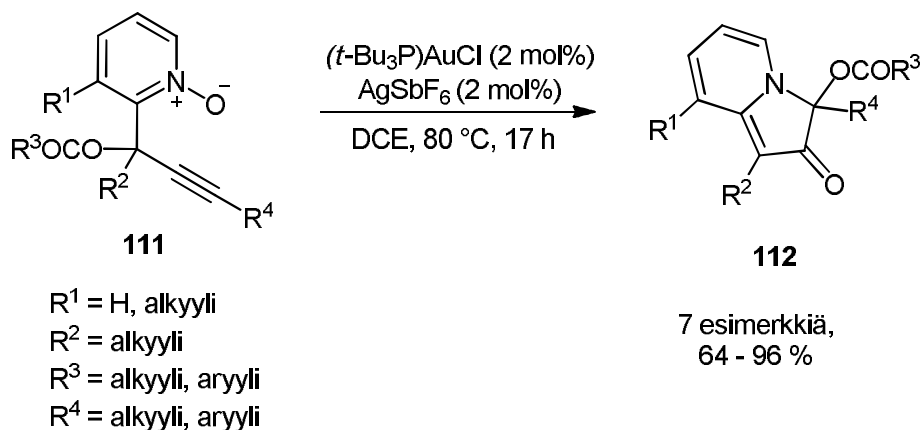
Kaavio 34. Kultakatalysoitu 'one-pot'-synteesi 2-alkyyli-indoleille.⁷⁹

Indolisynteesi voidaan tehdä myös 'one-pot'-reaktiolla, jossa lähtöaineina käytetään *N*-aryylihydroksyyliamiineja **105** ja terminaalisia alkyynejä (Kaavio 34).⁷⁹ Kyseessä on ensimmäinen raportoitu kultakatalysoitu *N*-aryylihydroksyyliamiinin additio alifaattiseen terminaaliseen alkyyniin. Additiossa muodostui *O*-alkynylyli-*N*-aryylihydroksyyliamiini **106**, joka 3,3-toisiintumisen ja veden eliminaation kautta muodostaa 2-alkyyli-indolin **107**. Synteesi toimi tehokkaasti terminaalisilla alkyyneillä, mutta tuotetta ei saatu muodostumaan merkittävästi molekyylin sisäisillä alkyyneillä tai aryyliasetyylieneillä.



Kaavio 35. 2-vinyyli-3-hydroindolisynteesi.⁸⁰

Alkyynien lisäksi indoleita on syntetisoitu myös aniliinijohdannaisesta **108**, joka sisältää hydroksyyli- ja syklopropyyli-ryhmän (Kaavio 35).⁸⁰ Reaktiossa kultakatalyytti koordinoitui ensin substraatin hydroksyyli-ryhmään. Tällöin muodostui dieeni **109**, johon kultakatalyytti koordinoitui mahdollistaen hydroaminaation ja 2-vinyyli-3-hydroindolin **110** muodostumisen. Aryylisubstituenteilla reaktiosta saatiin erinomaisia saantoja, mutta alkyyleillä saannot jäivät alhaisiksi ja substituomattomalla syklopropanilla reaktio ei edennyt lainkaan.

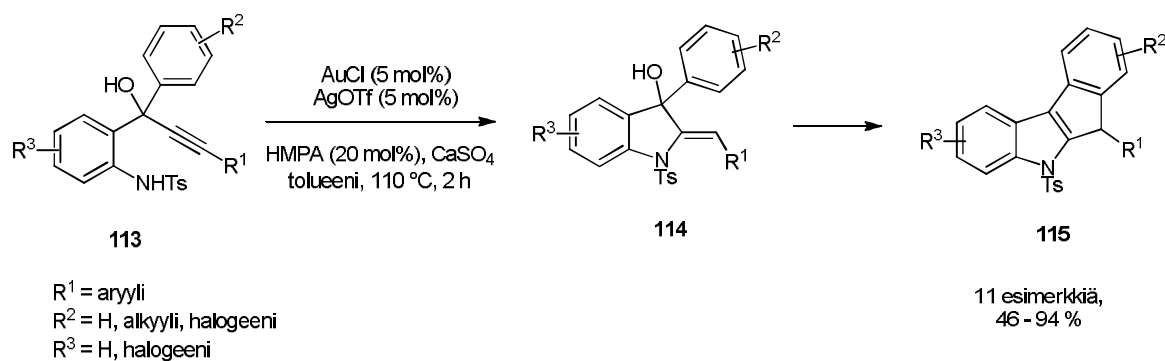


Kaavio 36. Kultakatalysoitu indolitsinonisynteesi.⁸¹

Myös indolonin isomeeriä indolitsinonia **112** voidaan valmistaa kultakatalyyttisesti (Kaavio 36).⁸¹ Synteesissä käytettiin lähtöaineena 2-(2-propynylyl)pyridiini-*N*-oksideja **111**. Reaktiossa happi siirtyy kullan aktivoimaan kolmoissidokseen, jolloin muodostui karbonyyliryhmä. Kulta katalysoi typen hyökkäystä karbonyylihiileen, jolloin sykloisomeraatiossa muodostui indolitsinoni **112**. Samankaltaisia synteesiä on tehty pyridiineistä lähtien, jolloin tuotteena saatiin indolitsiineja.⁸²

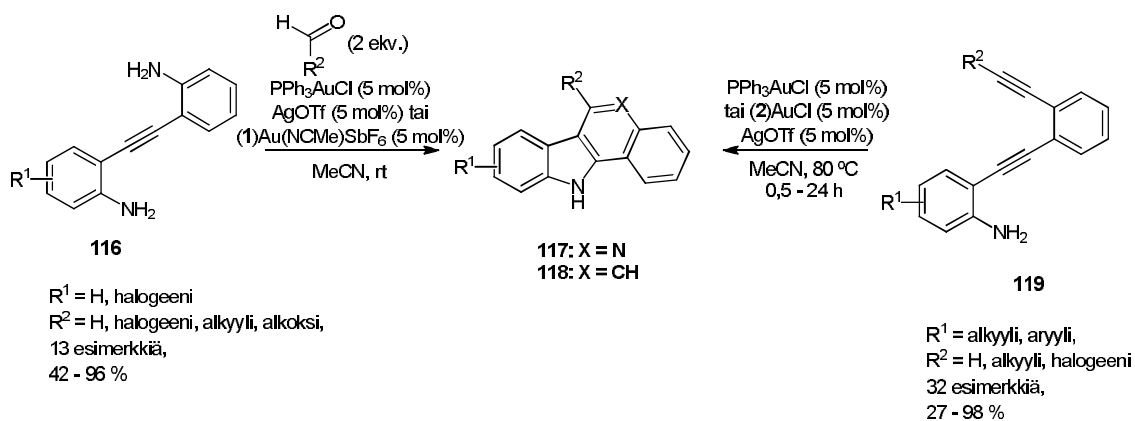
5.7 Rengasfuusioitunut indoli

Substituoitujen indolien lisäksi kultakatalyyttisesti on syntetisoitu useita rengasfuusioituneita indoleja. Aiemmin tarkastellun indolisynteesireitin (Kaavio 32) avulla voidaan valmistaa indenyyliin kiinnittynyt indoli **115** (Kaavio 37).⁷² Kulta katalysoi ensin indolin **114** muodostumista. Tämän jälkeen katalyytti koordinoituu hydroksyyliin ja mahdollistaa intramolekulaarisen Friedel-Crafts-alkyloinnin.



Kaavio 37. Indenyyliin rengasfuusitoituneen indolin synteesi.⁷²

2-[(2-Aminofenylyl)etyynyli]fenyyliamiinijohdannaisia **116** ja aldehydejä käyttämällä voidaan valmistaa 11*H*-indolo-[3,2*c*]kinoliineja **117** 'one-pot'-reaktiolla (Kaavio 28).⁸³ Fenyyliamiini syklisoitiin huoneenlämmössä indoliksi, minkä jälkeen reaktioon lisättiin aldehydi. Kulta koordinoitui karbonyyliryhmään, jolloin karbonyylihiili kiinnittyi indolin 3-asemaan elektrofiilisellä additiolla. Intermediaatista lohkesi vettä ja muodostui polysyklinen indoli. 'One-pot'-reaktion saannot ovat keskimäärin parempia kuin aiemmin julkaistun kaksivaiheisen synteesireitin.⁸⁴



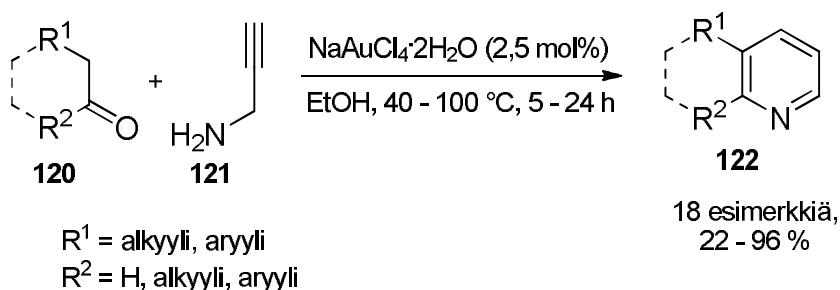
Kaavio 38. Polyaromaattisen indolin synteesi.^{83, 85, 86}

Käyttämällä lähtöaineena aniliinisubstituoituja dietynyliareeneja **119** voidaan valmistaa aryyli- ja heteroaryyliannuloituja $[a]$ karbatsoleja **118**.⁸⁵ Lähtöaineet voidaan valmistaa 1,2-dihaloareeneista Sonogashira-reaktiolla. Kultakatalysoitu 'one-pot'-reaktio eteni intramolekulaarisilla peräkkäisillä hydroaminaatiolla ja sykloisomeraatiolla. Synteesi oli atomiekonominen ja siinä voitiin käyttää useita alkyyli- ja aryyli-substituentteja. Aniliiniin voitiin kiinnittää myös 2,3-dietynyylitiofeeni tai 2,3-dietynyylipyridiini, jolloin rengasrakenne voidaan koota erilaisista aromaattisista osista.⁸⁶ Dietynyliareenien lisäksi synteesi toimii tri-, tetra ja pentaenyynityyppisillä substraateilla, jolloin reaktiossa muodostuvassa karbatsolissa on mukana enemmän aromaattisia renkaita.⁸⁷ Sopivalla alifaattisella substituentilla aniliinijohdannaisista voidaan valmistaa myös dihydrobentso[g]indoleja sekä atsepiini-, oksepiini-indoleja ja sykloheptaindoli johdannaisia.

6 Kuusiatomisten *N*-heterosykljen synteetit

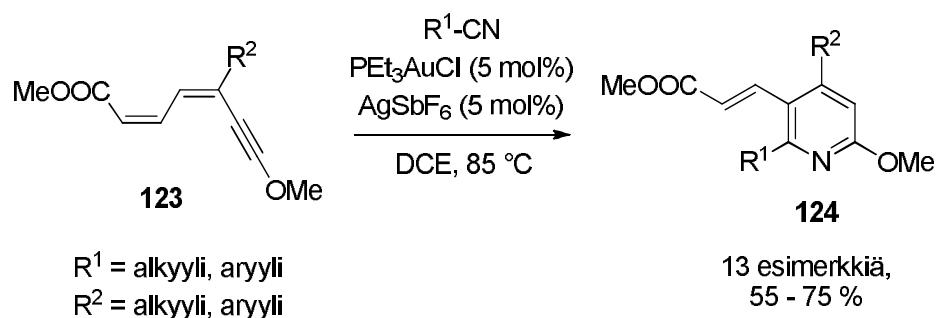
6.1 Pyridiini

Vuonna 2003 julkaistiin kultakatalysoitu pyridiinisynteesi, jossa käytettiin yksinkertaisia lähtöaineita (Kaavio 39).⁸⁸ Kulta(III):lla katalysoitiin karbonyyliyhdisteen **120** ja propargyyliamiinin **121** välistä kondensaatiota ja 6-*endo-dig*-syklisaatiota. Muodostunut dihydropyridiini aromatisoitui ja tuotteena eristettiin erilaisia substituoituja pyridiinejä **122**.



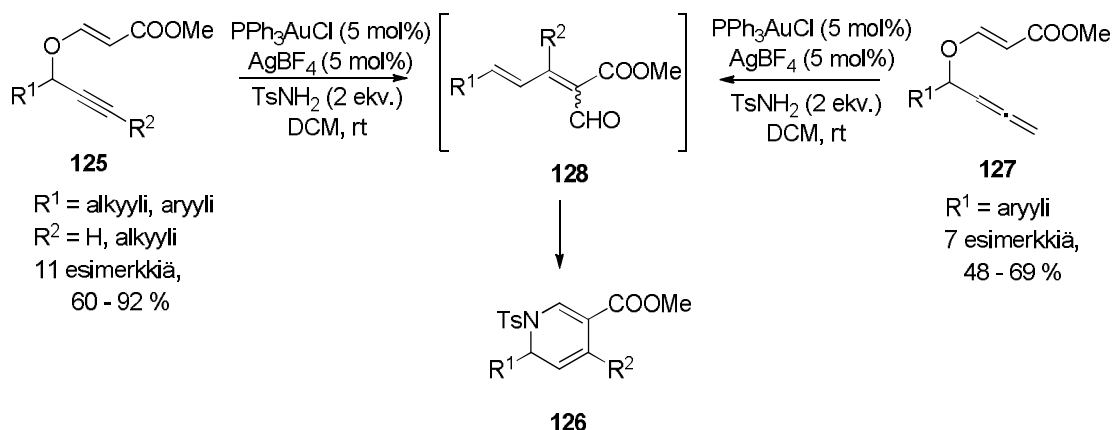
Kaavio 39. Kultakatalysoitu pyridiinisynteesi.⁸⁸

Pyridiinejä on valmistettu myös hetero-Diels-Alder-reaktiolla (Kaavio 40).⁸⁹ Kyseessä oli ensimmäinen raportoitu intermolekulaarinen hetero-Diels-Alder-reaktio 1,3-dien-5-ynien **123** ja aktivoimattomien nitrilien välillä. Synteesireitin avulla voitiin valmistaa regioselektiivisesti tetrasubstituoituja pyridiinejä **124**.



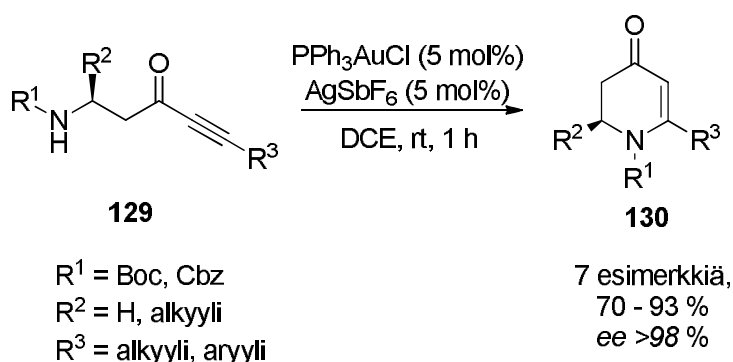
Kaavio 40. Kultakatalysoitu hetero-Diels-Alder-reaktio.⁸⁹

Viime vuosina on kehitetty uusia intermolekulaarisia reaktioita. 1,2-Dihydropyridiinejä **126** on mahdollista valmistaa kultakatalysoidulla 'one-pot'-reaktiolla propargyylivinyylieettereistä **125** tai alleenisista vinyylieettereistä **127** (Kaavio 41).⁹⁰ Molemmat lähtöaineet muodostivat kultakatalysoidun Claisen-toisiintumisen ja isomerisaation kautta 2,4-dienaa **128**. Dienaali muodosti *p*-tosyylamidin kanssa 1-atsatrieenin, joka 6π -atsaelektrosykliisoitui 1,2-dihydropyridiiniksi. Reaktio on ensimmäinen raportoitu esimerkki siirtymämetallikatalysoidusta alleenisien vinyylieetterin toisiintumisesta. Synteesi toimi hyvin propargyylivinyylieettereillä, joissa oli terminaalinen alkyyni. Alleenisilla vinyylieettereillä reaktio eteni ainoastaan aryyli substituenteilla.



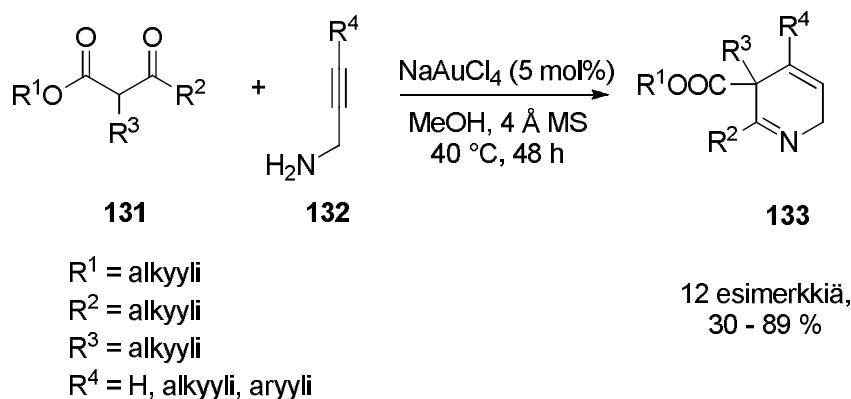
Kaavio 41. Vinyylieetterit 1,2-dihydropyridiinisynteesin lähtöaineina.⁹⁰

Kultakatalysoidulla reaktiolla voidaan valmistaa 2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-oneja **130** enantioselektiivisesti (Kaavio 42).⁹¹ Lähtöaineena käytettiin β -aminoynonia **129**. Aiemmin pyridinoneja on valmistettu samankaltaisista lähtöaineista, joissa oli tertiäärinen amiini. Amiinissa olleen suojaryhmän poisto *in situ* johti kuitenkin tuotteen osittaiseen rasemoitumiseen. Samaa ongelmaa ei ollut sekundääristen amiinien kanssa. Tuotteista voitiin jatkosynteesissä valmistaa erilaisia piperidiinijohdannaisia. Synteesireittiä on käytetty esimerkiksi isosolenopsiinin totaalisynteesissä.⁹² Lähtöaineena voitiin käyttää myös 1,6-diyynejä, jolloin 'one-pot'-reaktion avulla voitiin valmistaa bisyklisiä pyridinoneja.⁶⁶



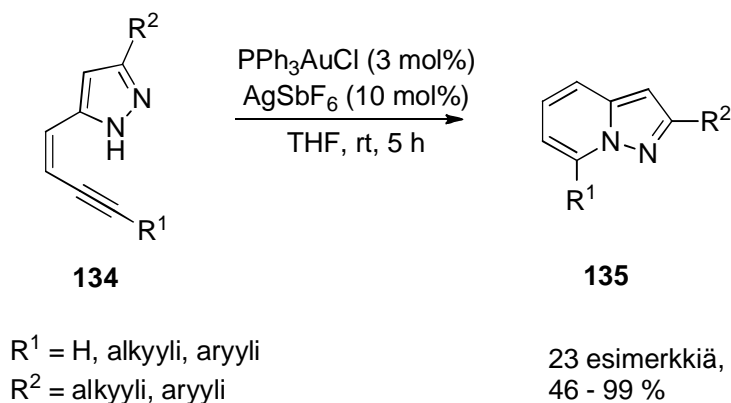
Kaavio 42. 2,3-Dihydropyridin-4-(1*H*)-onin synteesi.⁹¹

2,5-Dihydropyridiinejä **133** on mahdollista valmistaa synteesillä, jossa kulta(III) katalysoi ensin amiinikondensaatiota ja sen jälkeen kondensaatioissa muodostuvan β -enamiiniesterin syklisaatiota (Kaavio 43).⁹³ Näin kulta toimi reaktiossa sekä σ - että π -happona. Tästä syystä kulta(I)katalyytit toimivat reaktiossa huonommin, sillä ne ovat kulta(III)katalyyttejä heikompia Lewis-happoja.¹⁴



Kaavio 43. 2,5-Dihydropyridiinisynteesi.⁹³

Enynyylipyratsoleista **134** voidaan valmistaa pyratsolo[1,5-*a*]pyridiinejä **135** (Kaavio 44).⁹⁴ Reaktiosta toimii hyvin useilla substraateilla, mutta saannot putosivat jos R^1 -substituentti oli steerisesti estynyt, kuten *tert*-butyyli. Syklisaatio saatiin aikaan myös jodilla, jolloin tuotteena saatiin jodioituja pyratsolo[1,5-*a*]pyridiinejä. Jodin avulla tehtyjen syklisaatioreaktioiden saannot olivat keskimäärin hieman matalampia verrattuna kultakatalysoitujen reaktioiden saantoihin.



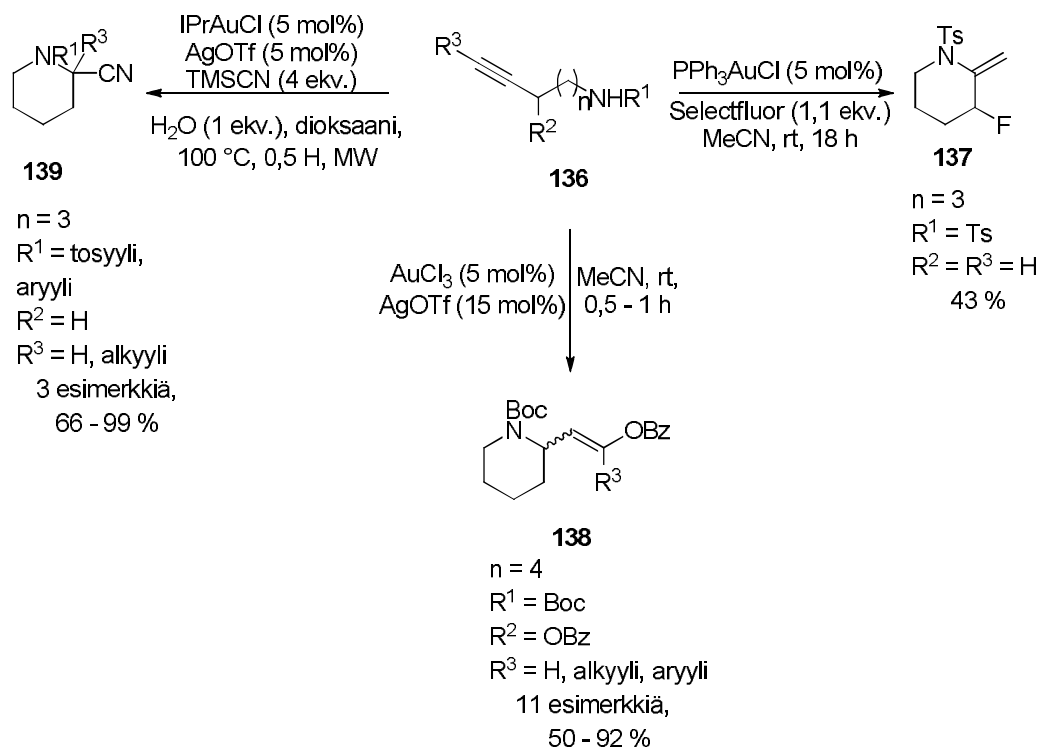
Kaavio 44. Pyratsolo[1,5-*a*]pyridiinisynteesi.⁹⁴

6.2 Piperidiini

Viime vuosien aikana homogeenista kultakatalyyysiä on käytetty alkyyniaktivaatiossa piperidiinisynteesissä (Kaavio 45).^{64, 95, 62} Yhdistämällä homogeeninen kultakatalyyysi ja Selectfluorin käyttö voitiin alkyynisubstraatista **136** valmistaa fluorattu piperidiini **137**. Synteesi oli samankaltainen pyrrolidiinisynteesien kanssa (Kaavio 29). Piperidiinisynteesissä kuitenkin 6-*exo-dig*-syklisaation johdosta saatiin vain yksi tuote.

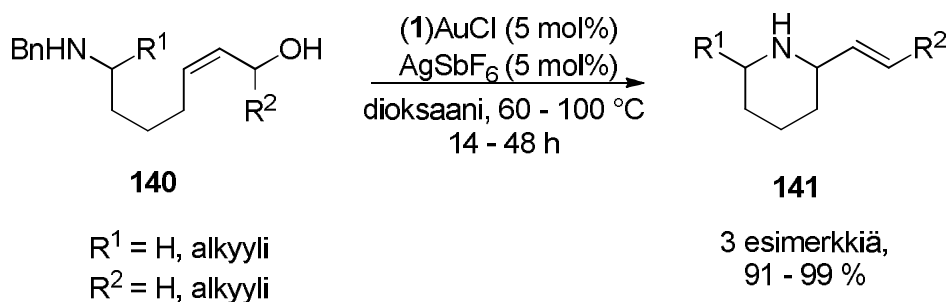
ϵ -*N*-Suojaetuista propargyylisistä estereistä voidaan syklisoida piperidinyylienioliestereitä **138**.⁹⁵ Asykliisillä alifaattisilla alkyneillä saannot ovat vähintään hyviä, mutta aryylisubstituuteilla saannot laskivat huomattavasti. Reaktio ei ollut tällä katalyyttisysteemillä stereoselektiivinen eikä toiminut terminaalilla alkyneillä. Jatkoreaktiossa esterit voitiin vaivatta muuttaa piperidinyyliketoneiksi.

Kultakatalyyysin kanssa voitiin käyttää trimetyylisilyylisyanidia, jolloin saatiin α -syanopiperidiinejä **139**.⁶² Menetelmä oli vastaava kuin pyrrolidiinisynteesissä (Kaavio 29). Reaktio oli 6-yniamiineilla regioselektiivinen ja saannot olivat korkeita. Lähtöaineena voitiin käyttää myös amidia, jolloin tuotteena saatiin 2-piperidoneja. Vastaavia reaktioita oli kuitenkin mahdollista tehdä myös edullisemmilla katalyyteillä, kuten kupari(I)bromidilla tai hopea(I)fluoridilla.



Kaavio 45. Pyrrolidiinisynteesi alkyyniaktivaation avulla.^{64,95,62}

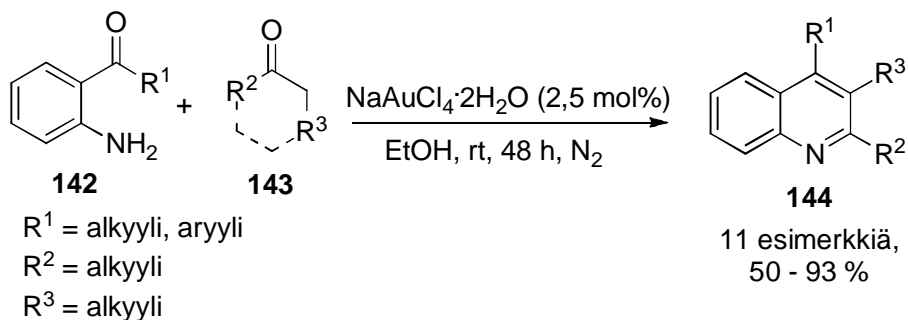
Alkyynien lisäksi piperidiinisynteesin lähtöaineena on käytetty allyylisiä alkoholeja **140** (Kaavio 46).⁶⁰ Tuotteena saatiin 2-vinyylipyrrolidiinejä **141**. Myös tämä synteesimenetelmä jäljitteli pyrrolidiinisynteesiä (Kaavio 27). Reaktio oli diastereoselektiivinen, mutta vaati lämmitystä ja pitkän reaktioajan. Tuotteita voitiin käyttää jatkoreaktioissa esimerkiksi enantiopuhtaan (*S*)-(+)-koniinin synteesissä.



Kaavio 46. Kulta(I)katalysoitu 2-vinyylipiperidiinisynteesi.⁶⁰

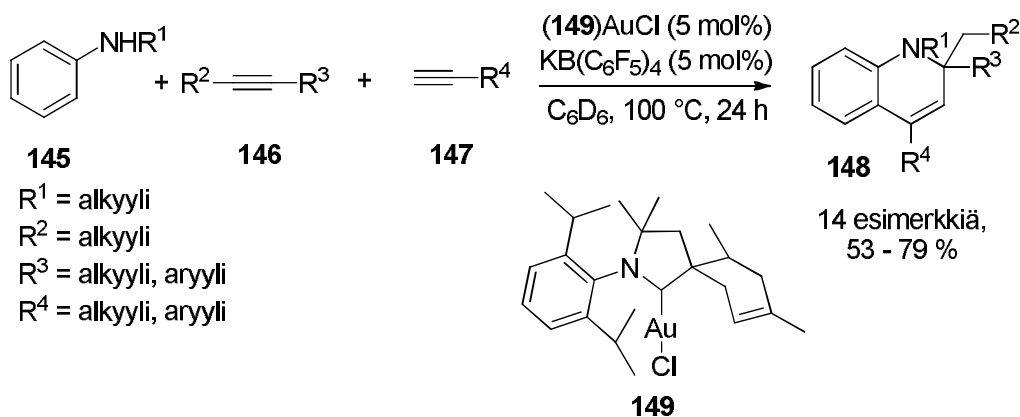
6.3 Kinoliini

Friedländer-reaktio on esimerkki kultakatalysoidusta nimireaktiosta (Kaavio 47).⁹⁶ Aniliinijohdannaisen **142** ja karbonyylin **143** välisestä kondensaatiosta saatiin 1,2,3-trisubstituoituja kinoliineja **144**. Tähän asti synteesi oli vaatinut rajuja olosuhteita, mutta kultakatalyyysin avulla synteesi toimi huoneenlämmössä ilman happo- tai emälsisäaineita.



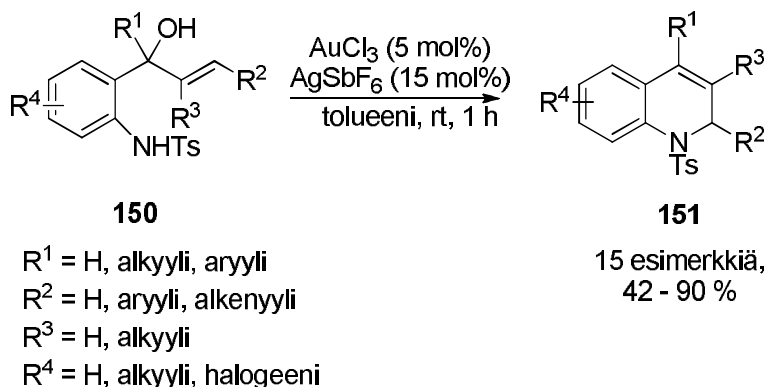
Kaavio 47. Kultakatalysoitu Friedländer-reaktio.⁹⁶

Syklisiä ketoneja käyttämällä Friedländer-reaktiolla voitiin valmistaa rengasfuusioituneita kinoliineja.⁹⁷ **142**:sta ja terminaalista alkyyneistä voitiin valmistaa kinoliineja mikroaaltoreaktorin avulla, jolloin reaktioajat olivat lyhyempiä.⁹⁸ Tällä tavoin myös substituimattomasta aniliinista ja terminaalista alkyyneistä voitiin syklisoida kinoliini. Liittämällä aniliiniin ensin molekyylin sisäinen alkyyne **146** voitiin kontrolloida lopputuotteen **148** substituentteja (Kaavio 48).⁹⁹ Reaktiota katalysoi syklinen (alkyyli)(amino)karbeenikulta(I)kompleksi (CAAC) **149**.



Kaavio 48. CAAC-kulta(I)kompleksilla katalysoitu kinoliinisynteesi.⁹⁹

Alkyylien lisäksi kinoliineja on valmistettu alkeeneista (Kaavio 49).¹⁰⁰ Tosyyliaminofenyyliprop-1-en-3-oleista **150** muodostui 1,2-dihydrokinoliineja **151** nopeasti huoneenlämmössä. Synteesireittiä on käytetty (±)-angustureiinin totaalisynteesissä.



Kaavio 49. 1,2-Dihydrokinoliinisynteesi.¹⁰⁰

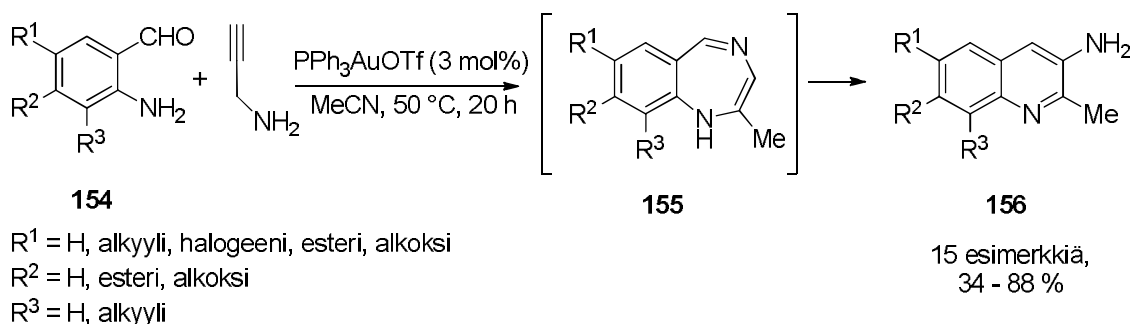
2010-luvulla on raportoitu kinoliinisynteesiä, joissa alkyyniaktivaatiota käyttäen voidaan valmistaa erilaisia substituoituja kinoliineja. Lähtöaineena synteesiin voitiin käyttää 1-atsidi-2-(2-propynyli)bentseenejä **152** (Kaavio 50).¹⁰¹ Kinoliinia **153** saatiin muodostettua kohtuullisesti, mutta reaktio vaati kuitenkin huomattavan määrän kulta(III)kloridia, korkean lämpötilan ja pitkän reaktioajan. Reaktio saatiin aikaan myös erilaisilla elektrofiileillä, kuten jodilla, bromilla tai *N*-jodisukkinimidillä. Tällöin tuotteen

3-asemaan jäi halidisubstituentti. Kultakatalysoitujen reaktioiden saannot olivat kuitenkin yhtä hyviä tai parempia kuin elektrofiileillä suoritettujen reaktioiden saannot.



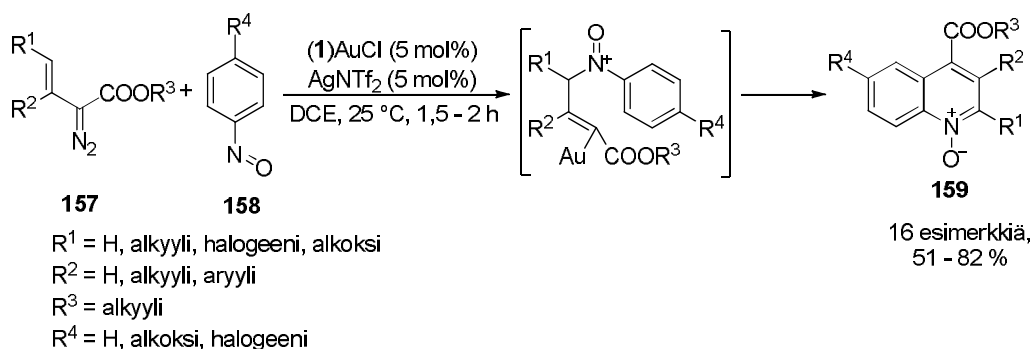
Kaavio 50. Kultakatalysoitu kinoliinisynteesi käyttäen 1-atsidi-2-(2-propynyli)bentseenejä.¹⁰¹

Kinoliinisynteesiä voitiin tehdä pienemmälläkin katalyyttimäärällä (Kaavio 51).¹⁰² 2-aminobentsaldehydeistä **154** ja propargyyliamiinista syntetisoitiin 'one-pot'-reaktiolla 3-aminokinoliineja **156**. Reaktion ensimmäinen vaihe oli imiinikondensaatio, jonka jälkeen kulta katalysoi alkyynin hydroaminaatiota. Näin muodostui bentsodiatsepiini **155**. Bentsodiatsepiinin 7-renkas toisiintui kullan katalysoimana 6-renkaaksi ja muodostui kinoliini. 3-Aminokinoliineja on aiemmin valmistettu monivaiheisissa synteesissä, joissa on saatettu käyttää korkeita lämpötiloja tai vahvoja happoja.^{103, 104} Kultakatalysoitu synteesi oli ensimmäinen helposti saatavia lähtöaineita ja ympäristöystävällisiä olosuhteita käyttävä menetelmä, jossa tuote saadaan yhdessä reaktiovaiheessa.



Kaavio 51. 'One-pot'-reaktio 3-aminokinoliineille.¹⁰²

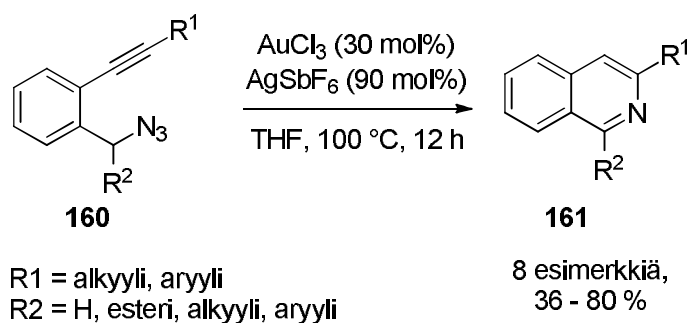
Alkenyyliidiatsoestereistä **157** ja nitrosobentseeneistä **158** voitiin valmistaa [3+3]-sykloaddition avulla kinoliinioksidgeja **159** (Kaavio 37).¹⁰⁵ Katalyytti ja **157** muodostivat alkenyylikultakarbonoidin, johon nitrosobentseeni hyökkäsi. Kulta toimi reaktiossa paremmin kuin kupari tai rutenium, sillä se muodosti resonanssirakenteen, johon nitrosobentseenin hyökkäys oli suotuisa. Reaktio toimi erityisesti pienillä R¹-substituenteilla. Suuret substituentit estivät nitrosobentseenin hyökkäyksen hiileen, johon R¹ oli kiinnittynyt. Tällöin hyökkäys ohjautui hiileen, johon esteri oli kiinnittynyt eikä rengasrakennetta muodostunut. Tuotteena saatiin tällöin nitroni.



Kaavio 52. Kulta(I)katalysoitu kinoliinioksidisynteesi.¹⁰⁵

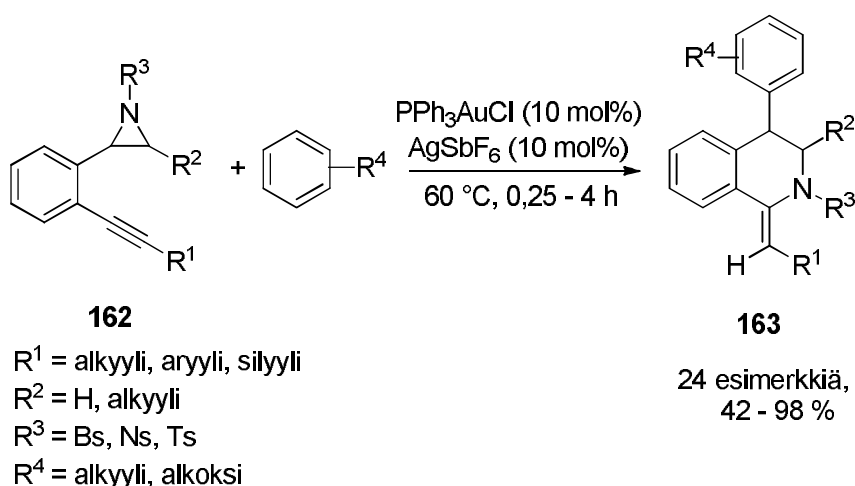
6.4 Isokinoliini

Ensimmäiset kultakatalysoidut isokinoliinisynteesit on raportoitu vasta 2000-luvun lopulla. 2-Alkynyylibentsyyliatsideista **160** on saatu valmistettua disubstituoituja isokinoliineja **161** vaatimattomilla saannoilla ja kultakatalyyttiä käytettiin suuri määrä (Kaavio 53).¹⁰⁶ **160**:a vastaavasta suojatusta amiinista voitiin valmistaa isokinoliineja pienemmällä katalyyttimäärällä huoneenlämmössä.¹⁰⁷



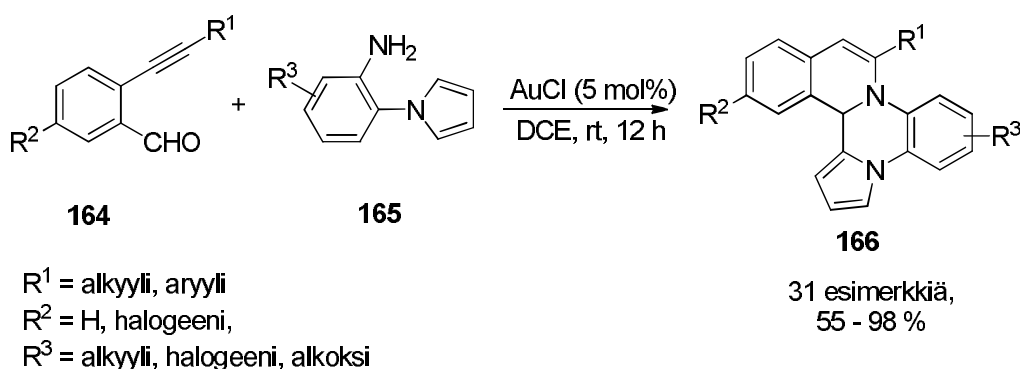
Kaavio 53. Isokinoliinisynteesi alkyyniaktivaatiolla.¹⁰⁶

Viimeisten kolmen vuoden aikana isokinoliinisynteesien substraattiskaalaa on laajennettu. 1,2,3,4-Tetrahydroisokinoliineja **163** voitiin valmistaa atsiridinyylialkyyneistä **162** (Kaavio 54).¹⁰⁸ 'One-pot'-reaktiossa Lewis-happo (AgSbF_6) rikkoi ensin hiili-typpi-sidoksen. Tällöin syntyy kahtaisioninen intermediaatti, jonka positiivisesti varautuneeseen hiileen reaktion liuottimena toiminut areeni kiinnittyy nukleofiilisella additiolla. Tämän jälkeen kulta katalysoi alkyynin hydroaminaatiota, jolloin muodostui isokinoliinirunko. Reaktiossa voitiin käyttää erilaisia areeneja, mutta elektroniköyhät halogenoidut tai nitrosubstituoidut areenit eivät muodostaneet haluttua tuotetta. Typen suojaryhmä voitiin poistaa, jolloin lisävaiheella voitiin valmistaa 3,4-dihydroisokinoliineja.



Kaavio 54. 1,2,3,4-Tetrahydroisokinoliineihin johtava 'one-pot'-reaktio.¹⁰⁸

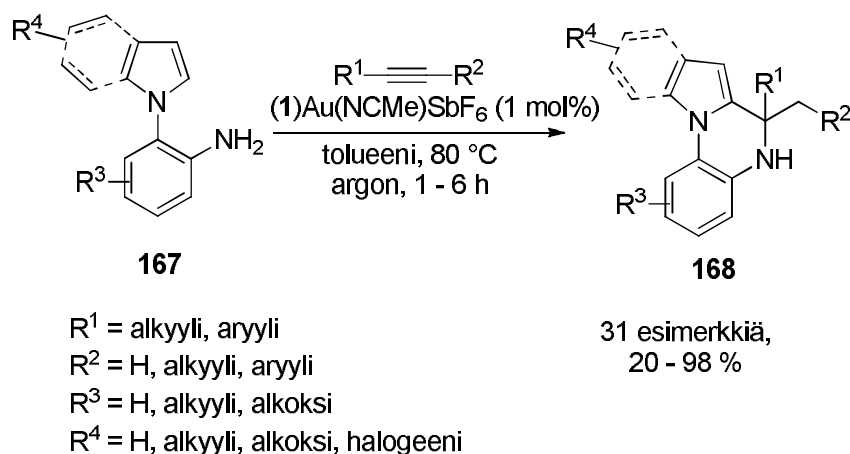
Kultakatalyyysin avulla voidaan myös valmistaa isokinoliineja, jotka ovat osa monirengassysteemiä **166** (Kaavio 39).¹⁰⁹ *o*-Alkynyylibentsaldehydi **164** muodosti aniliinijohdannaisen **165** kanssa imiinin, minkä jälkeen kultakatalysoi ensin aniliinissa olevan nukleofiilin hyökkäystä imiinihiileen ja tämän jälkeen alkyynin hydroaminaatiota. Tällöin reaktio ei vaatinut erillisiä Lewis- tai Brønsted-happokatalyyttejä. Reaktiosta saatiin hyviä saantoja erilaisilla aniliinijohdannaisilla, joten menetelmä sopii hyvin molekyylikirjastojen luomiseen.



Kaavio 55. Rengasfuusioituneen isokinoliinin synteesi.¹⁰⁹

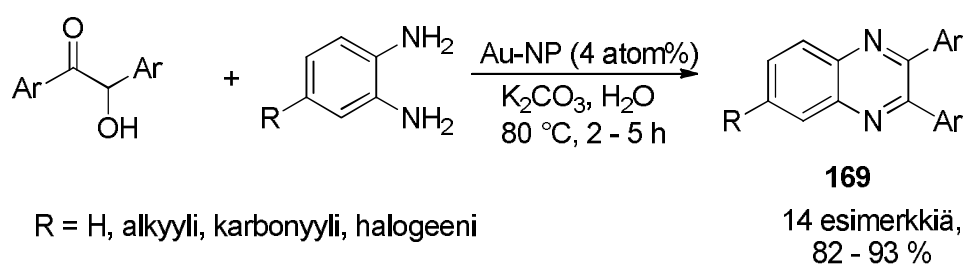
6.5 Kinoksaliini

Substituoituja 4,5-dihydropyrroli[1,2-*a*]kinoksaliineja **167** voitiin valmistaa kultakatalyyttisesti aniliinijohdannaisista **168** (Kaavio 56).¹¹⁰ Aniliinissa voi olla myös kiinni indoli, jolloin tuotteena saatiin 4,5-dihydroindoli[1,2-*a*]kinoksaliineja. Reaktiossa kulta katalysoi kahta sidoksen muodostumista; ensin amiini liittyi alkyyniin hydroaminaation avulla ja kinoksaliinirengas sulkeutui hydroarylaation seurauksena. Reaktiossa voitiin käyttää sekä terminaalisia että molekyylin sisäisiä alkyynejä, joskin ensin mainituilla reaktiot olivat nopeampia ja saannot korkeampia. Molekyylin sisäisten alkyynien reaktioita voitiin tehostaa elektroneja puoleensa vetävillä ryhmillä, kuten karbonyyliryhmillä. Samankaltaisia synteesiä oli tehty myös $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -katalysoituina, mutta näissä synteesissä reaktioajat ovat huomattavasti pidempiä, lämmitystä tarvitaan enemmän ja saannot ovat heikompia.¹¹¹



Kaavio 56. Rengasfuusioituneiden kinoksaliinirunkojen synteesi.¹¹⁰

Kinoksaliineja voidaan valmistaa myös 1,2-diketonien ja imiinikondensaation avulla (Kaavio 57).¹¹² 'One-pot'-reaktiossa käytettiin 4-aminotiofenolipinnoitettuja kultananopartikkeleita. Nämä katalysoivat α -hydroksiketonin hapettumisen 1,2-diketoniksi, joka kondensoitui 1,2-diamiinin kanssa kinoksaliiniksi **169**. Synteesi oli yksinkertainen ja ympäristöystävällinen, sillä se voitiin suorittaa ilman suojakaasua ja liuottimena voitiin käyttää vettä. Heterogeeninen katalyytti kyettiin kierrättämään, tosin muutaman hapetusreaktion jälkeen nanopartikkelit kasautuvat yhteen eivätkä enää katalysoineet reaktiota tehokkaasti.



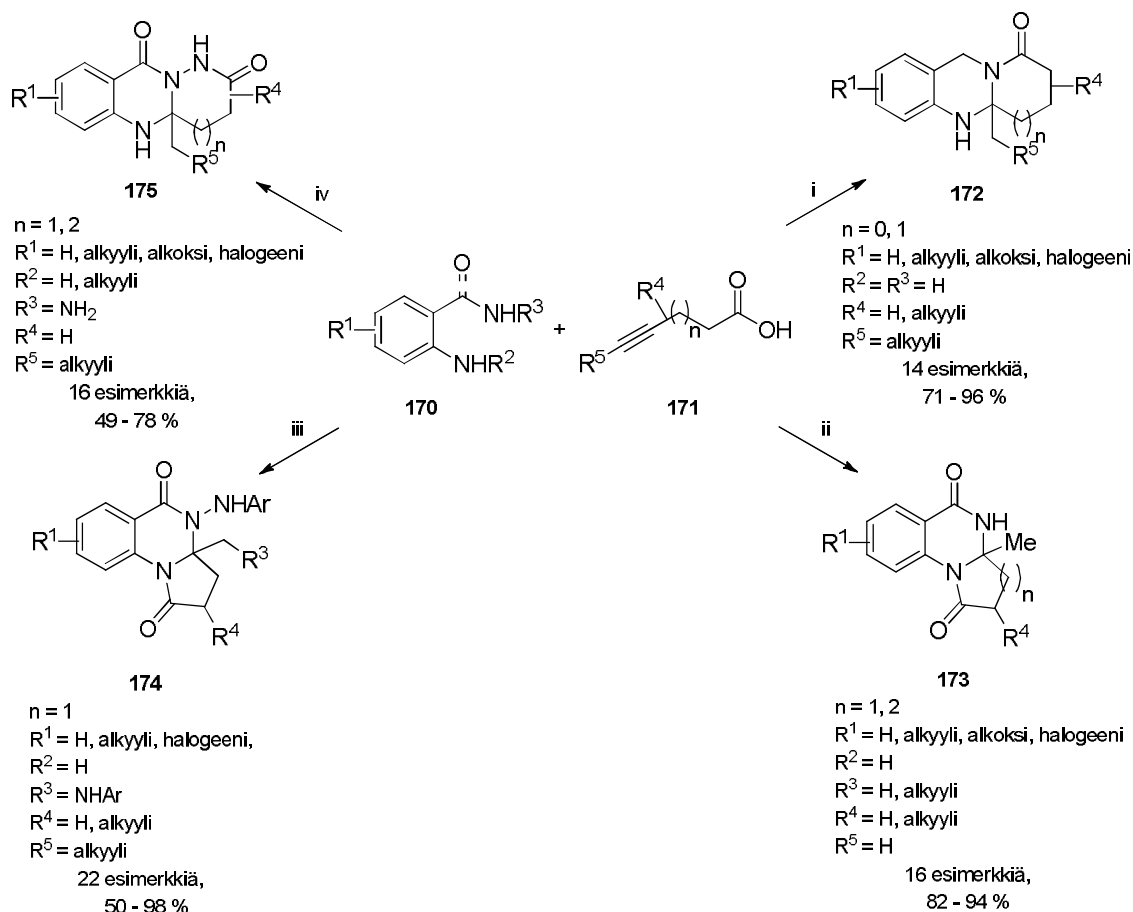
Kaavio 57. Kinoksaliinien 'one-pot'-synteesi.¹¹²

6.6 Kinatsoliini ja kinolitsinoni

Myös kinatsoliinisynteesissä voidaan käyttää hyväksi kultakatalysoitua alkyyniaktivaatiota. Alkyynihapoista **171** ja 2-(aminometyyli)bentseeniamiineista **170** voitiin valmistaa tetrahydrokinatsoliineja **172** (Kaavio 58).¹¹³ Reaktiossa kulta katalysoi hapon hydroaminaation ja imiinikondensaation, jolloin käytännössä alkyyni kävi läpi hydroaminaation kahdesti. Reaktio vaati lämmitystä ja pitkän reaktioajan, mutta mikroaaltoreaktoria käyttämällä synteesi voitiin suorittaa alle tunnissa. Menetelmää voitiin käyttää myös dihydrobentsimidatsolisynteesissä, mikäli lähtöaineena käytettiin 2-aminoaniliinia.

Käyttämällä lähtöaineena 2-amidibentsamideja voitiin valmistaa erilaisia trisyklisiä kinolitsinoneja (Kaavio 58). Reaktiot olivat monivaiheisia 'one-pot'-reaktioita ja samankaltaisia kinatsoliinisynteesin kanssa. Pyrroli- ja pyridiini[2,1-*a*]kinatsolinonien **173** synteesissä alkyyni kävi hydroaminaation läpi kahdesti.¹¹⁴ Samankaltaisia pyrroli[1,2-*a*]kinatsolinoneja **174** voitiin valmistaa 2-amino-*N'*-aryylibentsohydratsideista ($R^3 = \text{NHAr}$). Molemmissa synteeiseissä käytettiin homogeenista kulta(I)katalyyttiä ja reaktioiden saannot olivat pääsääntöisesti hyviä. Erotuksena amidia käyttävä synteesi onnistui pienemmällä määrällä katalyyttiä ja hieman korkeammalla lämpötilalla.

Jättämällä ariyliryhmän pois hydratsidista voitiin valmistaa erilainen kinatsolinonirunko. 2-Aminobentshydratsideista saatiin samantapaisissa olosuhteissa pyridatsiini- ja diatsepiini[6,1-*b*]kinatsoninoneja **175**.¹¹⁵ Reaktio toimi hyvin terminaalisisillä alkyymeillä. Molekyylin sisäisillä alkyymeillä saatiin haluttua tuotetta, mutta tällöin saannot olivat pienempiä.



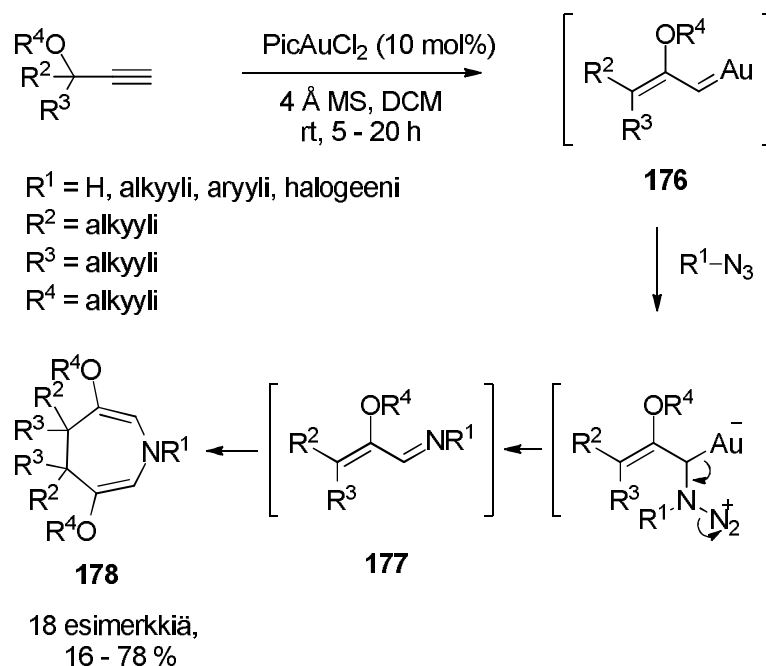
Kaavio 58. Kinatsoliini- ja kinatsolinonisynteesi. (i) PPh_3AuOTf (1 mol%), DCE, 110 °C, 24 h; (ii) $(\mathbf{1})\text{Au}(\text{NCMe})\text{SbF}_6$ (1,5 mol%), DCE, 120 °C, 12 h; (iii) PPh_3AuOTf (5 mol%), DCE, 80 °C, 12 h; (iv) PPh_3AuOTf (1 mol%), DCE, 100 °C, 24 h.^{113,114,115}

7 Seitsenatomisten *N*-heterosyklien synteesit

7.1 Atsepiini

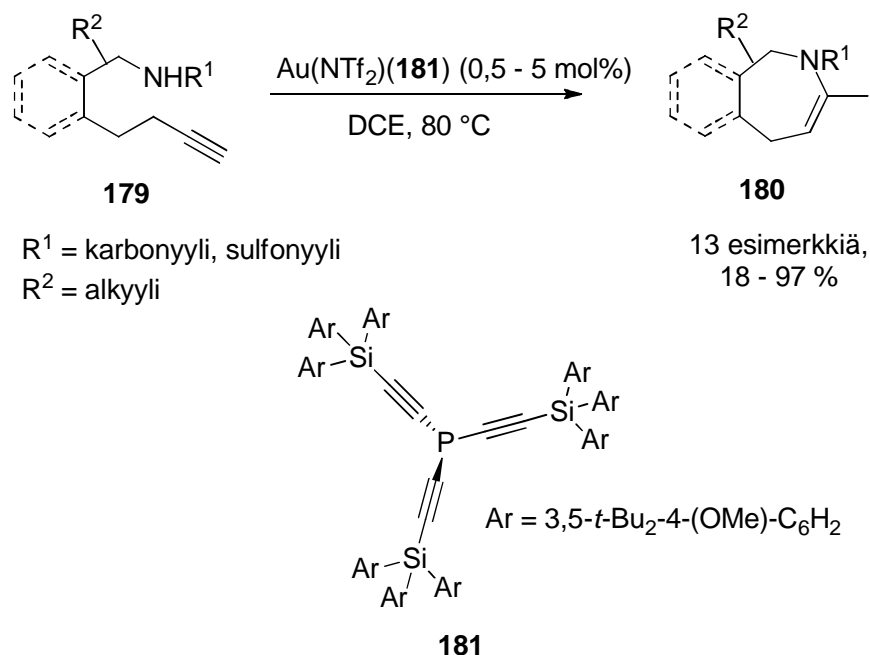
Kultakatalyyttisesti voidaan valmistaa atsepiineja ja diatsepiineja, jotka sisältävät seitsenatomisen renkaan. Yksinkertaisimmin rengas voitiin muodostaa propargyyliestereistä ja alkyyliatsidista, jolloin tuotteena saatiin monisubstituoituja 4,5-dihydro-1*H*-atsepiinijohdannaisia **178** (Kaavio 59).¹¹⁶ Reaktiossa käytettiin hyväksi ”veto-työntö”-reaktiivisuutta (Kaavio 2). Kulta koordinoitui terminaaliseen hiileen, jonka johdosta karbonyyliryhmä (OR^4) 1,2-toisiintui. Tällöin saatiin intermediaatti **176**. Atsidi hyökkäsi intermediaattiin ja kulta veti elektronitheyttä puoleensa. Tämän jälkeen kulta

luovutti elektronitiheyttään substraatille, jolloin kulta ja N₂ irtosivat substraatista. Tällöin muodostui intermediaatti **177**. Intermediaatit **176** ja **177** reagoivat keskenään ja muodostivat lopputuotteen. Reaktiot elektroniköyhillä atsideilla olivat nopeampia, mutta antoivat heikompia saantoja kuin elektronirikkaiden atsidien reaktiot.



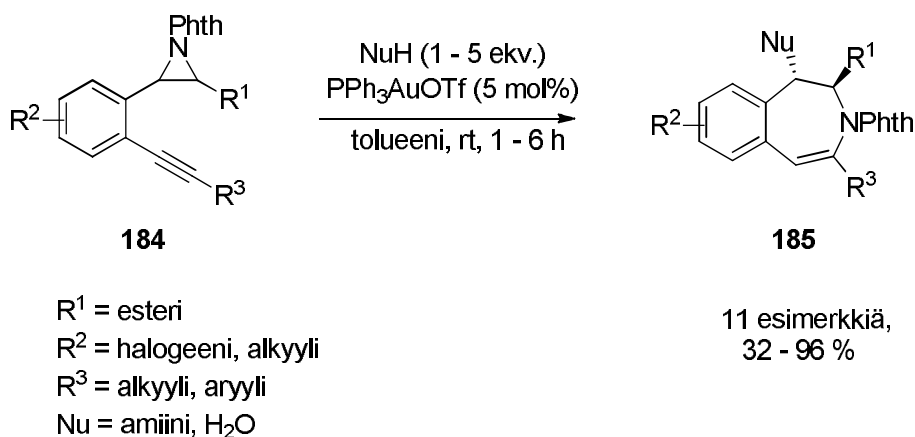
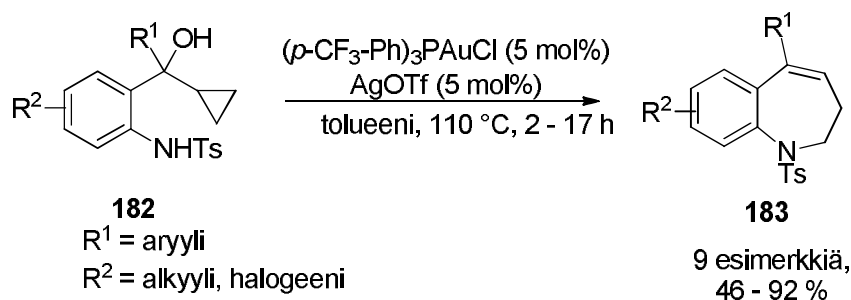
Kaavio 59. 4,5-Dihydro-1*H*-atsepiinijohdannaisien synteesi.¹¹⁶

Atsepiineja voitiin valmistaa myös alifaattisista ja bentseenirenkaassa kiinni olevista alkyneistä **179** 7-*exo-dig*-syklisaatiolla (Kaavio 60).¹¹⁷ Lähtöaineesta riippuen synteessin tuote **180** oli tetrahydroatsepiini tai dihydrobentsatsepiini. Kultakatalyytin lisäksi synteessissä käytettiin ligandia **181**, jossa fosfiinikeskuksen lähellä on tyhjää tilaa. Tämän vuoksi nukleofiilinen keskus pääsee lähemmäksi kultaan sitoutunutta alkyyniä, mikä tehostaa reaktiota.¹¹⁸



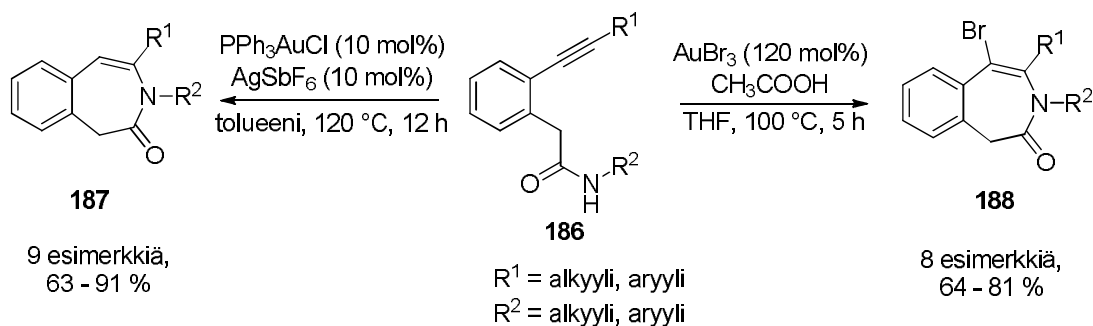
Kaavio 60. Tetrahydroatsepiinin ja dihydrobentsatsepiinin synteesi.¹¹⁷

Bentsatsepiineja voidaan valmistaa myös erilaisilla renkaanlaajenemisreaktioilla (Kaavio 61). Hydroksidi- ja syklopropyyli-ryhmän sisältävästä prekursorista **182** voitiin valmistaa 2,3-dihydro-1*H*-bentso[*b*]atsepiineja **183**.⁸⁰ Reaktiossa katalyytti irrottaa lähtöaineen hydroksiryhmän, jolloin muodostuu tertiäärinen karbokationi. Tämän seurauksena syklopropanirenkas avautuu ja amiini hyökkää hiileen muodostaen suuremman renkaan. Synteesi oli samankaltainen kuin 2-vinyyli-indoliinisynteesi (Kaavio 35). (*o*-Alkynyylifenyyliatsiridiineja **184** käyttämällä voidaan valmistaa 1-amino- tai 1-hydroksi-1*H*-bentso[*d*]atsepiineja **185**.¹¹⁹ Tämä reaktio todennäköisesti eteni typen hyökkäyksellä kullan aktivoimaan alkyyniin. Nukleofiili hyökkäsi tämän jälkeen atsiridiinirenkaan hiileen (6-*endo-dig*-syklisaatio), jolloin kolmirengas avautui ja tuotteen atsepiinirenkas muodostui. Atsiridiinirenkaan elektroneja puoleensa vetävien ryhmien ansiosta renkaan avautuminen oli regioselektiivinen.



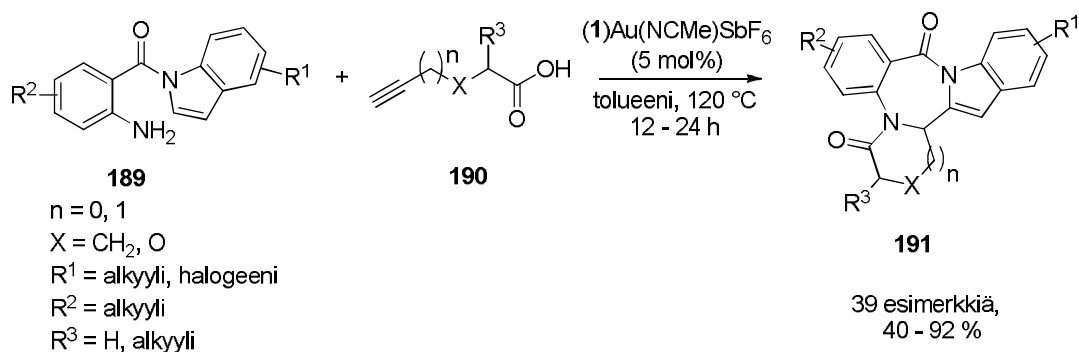
Kaavio 61. Renkaan laajenemiseen perustuvat bentsoatsepiinisynteesit.^{80, 119}

Bentsatsepinoneja syntetisoitiin amideista **186** 7-*endo-dig*-syklisaatiolla (Kaavio 62).¹²⁰ Katalyyttisellä määrällä kulta(I)katalyyttiä alkyyyni voitiin hydroaminoida. Mielenkiintoinen löytö tutkimuksessa oli AuBr₃:n käyttö reagenssina katalyytin lisäksi. Ylimäärä AuBr₃:a hapon kanssa tuotti 5-bromi-3-bentsatsepinoneja **188**.



Kaavio 62. Atsepinonisynteesi eri kultakatalyyteillä.¹²⁰

Kultakatalyyttisesti voidaan valmistaa myös usean renkaan atsepiinisysteemejä. Alifaattista alkyyniä **189** ja erilaisia terminaalisen alkyynin sisältäviä happoja **190** käyttämällä voitiin valmistaa bentso[e]indolo[1,2-a]pyrrolo/pyrido[2,1-c][1,4]diatsepiini-3,9-dioneja **191** (Kaavio 63).¹²¹ Tästä 'one-pot'-reaktiosta saatiin erilaisilla substraateilla hyviä tai erinomaisia saantoja, mutta poikkeuksen tähän teki elektroneja puoleensa vetävät substituentit indolissa (R^1), joiden vaikutuksesta reaktion saanto heikkeni merkittävästi.



Kaavio 63. Monirenkaisen diatsepiinimolekyylin synteesi.¹²¹

8 Johtopäätökset

Tarkastelluista synteeseistä nähdään, että kultaa voidaan käyttää monipuolisesti tyypiheterosyklisynteeseissä. Usein parhaat tulokset on saatu homogeenisesta katalyyysistä. Parhaimmillaan reaktiot etenevät nopeasti huoneenlämmössä, jolloin kultakatalyytit tarjoavat ympäristöystävällisen menetelmän valmistaa tyypiheterosyklejä. Synteeseillä on usein korkea atomiekonomia, eikä esimerkiksi hydroaminaatioissa periaatteessa synny sivutuotteita.

Synteesitutkimuksessa tarvitaan kuitenkin vielä edistysaskelia. Huomattava osa reaktiosta tarvitsee edetäkseen huoneenlämpöä korkeamman lämpötilan. Tähän voidaan vastata katalyyttisysteemejä kehittämällä. Useimmat reaktiot etenevät kultakatalyytin ja hopea-additiivin ansiosta. Viime vuosina on kuitenkin tutkittu paljon kullan ja muiden siirtymämetallien muodostamia katalyyttejä. Palladium, rodium, nikkeli ja kupari muodostavat kullan kanssa katalyyttejä, joilla on omat uniikit ominaisuutensa.^{122, 123} Tutkimusala on kuitenkin verrattain hyvin nuori, eikä sovelluksia ole käytössä vielä

typpiheterosyklisynteeseissä. Pyrrolisynteeseissä käytettävä sinkki(II)perkloraatti on ainoa esimerkki kahden metallin katalyytistä viimeiseltä kolmelta vuodelta. Muiden siirtymämetallien tuomat mahdollisuudet kytkentäreaktioihin ja transmetallaatioon voivat kuitenkin tuoda mullistavia ominaisuuksia kultakatalyyttisiin reaktioihin.

Modernissa synteetitutkimuksessa enantioselektiivisyys näyttelee tärkeää roolia. Tarkastelluista synteeseistä havaitaan kuinka kultakatalyyysi voi johtaa korkeisiin saantoihin, mutta enantioselektiivisyys jää vaatimattomalle tasolle. Tätä on voitu parantaa esimerkiksi valitsemalla sopivia asymmetrisiä ligandeja. Uusi lupaava menetelmä on organokatalyyysin yhdistäminen kultakatalyyysiin, josta esimerkkinä nähdään pyrroliinisynteesi (Kaavio 16). Organokatalyytit ovat suhteellisen halpa ja ympäristöystävällinen keino nostaa reaktion enantioselektiivisyyttä, jolloin kultakatalyyysin monipuolisuus kasvaa entisestään.¹²⁴ Kulta- ja organokatalyyttien yhdistämistä on tutkittu vasta vuodesta 2007 lähtien, joten typpiheterosyklisynteesiin on odotettavissa uusia kaksoiskatalyyttisiä sovellutuksia.

Orgaanisten liuottimien käyttö on terveydelle ja ympäristölle haitallista, jolloin veden käyttöä liuottimena voi tarjota turvallisemman vaihtoehdon. Toimiminen veden läsnä ollessa on yksi kultakatalyyttien merkittävimpiä ominaisuuksia, jota on hyödynnetty jonkin verran tarkastelluissa synteeseissä, mutta puhtaasti vettä liuottimena käyttäviä synteesejä on melko harvassa. Kultakatalyytit tarjoavat mahdollisuuden kehittää ympäristöystävällisempiä ja turvallisempia synteetireittejä.

Useissa typpiheterosyklisynteeseissä käytetään prekursoreita, joiden valmistaminen voi vaatia useita synteetivaiheita. Yhä useammin synteetivaiheita yritetään eliminoida ja näin lyhentää reaktioaikoja. Tarkasteltujen synteisien joukossa onkin useita erilaisia 'one-pot'-reaktioita, joissa mahdollisimman yksinkertaisista lähtöaineista voidaan valmistaa yhdessä synteetivaiheessa typpiheterosykliä. Tällaisten reaktioiden yhdistäminen enantioselektiivisyyden kasvattamiseen voisi mahdollistaa kultakatalyyysin käytön uusilla orgaanisen synteetin alueilla.

Kultakatalysoitujen reaktioiden isohyptistä luonnetta on viime vuosina muutettu ulkoisella hapettimella.¹²⁵ Näin voidaan päästä käsiksi kultakatalysoituihin reaktioihin, joissa kulan hapetusaste muuttuu +I:n ja +III:n välillä. Julkaistut reaktiot käsittelevät pääasiassa hiili-

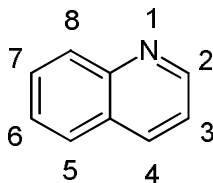
hiili-sidoksia luovia kytkentäreaktioita, mutta redox-syklin avulla on mahdollista muodostaa myös hiili-typpi-sidoksia. Tätä voidaan käyttää hyväksi tulevaisuuden typpiheterosyklisynteeseissä.

Kultakatalyyysi on varhaisessa kehitysvaiheessa verrattaessa perinteisiin kupari- ja palladiumkatalyytteihin. Tästä johtuen alalla tarvitaan vielä paljon tutkimusta organokultayhdisteiden ominaisuuksista ja mekanistisista seikoista. Mekanismitutkimus on haastavaa etenkin heterogeenisen katalyyysin osalta, mutta sen avulla voitaisiin suunnitella tehokkaampia nanopartikkelikatalyyttejä.

Typpiheterosykliden ominaisuuksien vuoksi ne ovat suuressa roolissa mm. lääkeainetutkimuksessa, jossa molekyylikirjastojen luominen on tärkeää. Kirjastojen luomiseen on perinteisesti käytetty kiintokantajasynteesiä. Kultakatalyyysi on yhdistetty kiintokantajasynteesiin onnistuneesti vasta vuonna 2012, joten menetelmän mahdollisuudet selviävät jatkotutkimuksissa.

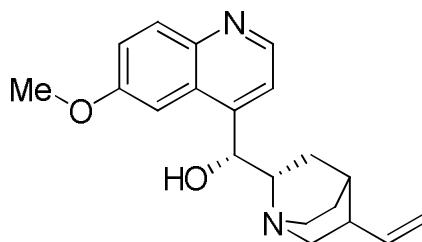
9 Kokeellinen osuus

9.1 Johdanto

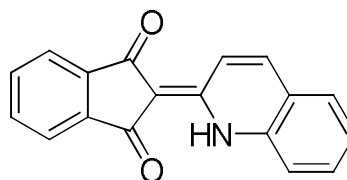


Kuva 2. Kinoliinirunko ja substituutioasemien numerointi.

Kinoliini on aromaattinen rengasfuusioitunut heterosykli, joka sisältää typpiä (Kuva 2). Kinoliinirunko esiintyy useissa synteettisissä ja luonnosta eristetyissä aineissa, joilla on erilaisia lääketieteellisiä vaikutuksia.³ Kinoliineja käytetään muun muassa malarian, astman ja allergioiden hoidossa.¹²⁶ Lääketieteen lisäksi kinoliinijohdannaisia käytetään antioksidanteina, korroosion estoon sekä väri-, säilöntä- ja makuaineina. Orgaanisissa synteeseissä kinoliineja voidaan käyttää katalyyteinä.¹²⁷



192



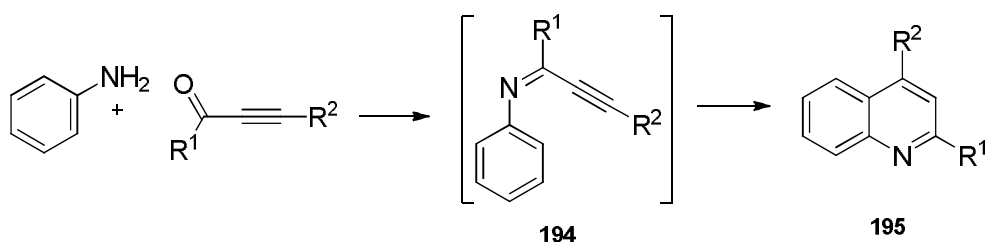
193

Kuva 3. Malarialääkkeenä käytettävä kiniini **192** ja väriaineena käytettävä kinoliininkeltainen **193**.

Kinoliineille on tunnettu erilaisia synteessireittejä jo 1800-luvun lopulta asti.¹²⁸ Tuolloin julkaistut Friedländer-, Skraup-, Combes- ja Döbner-Miller-reaktiot ovat edelleen merkittäviä synteessireittejä kinoliinijohdannaisille. Kinoliinisynteesiin kehitetään kuitenkin

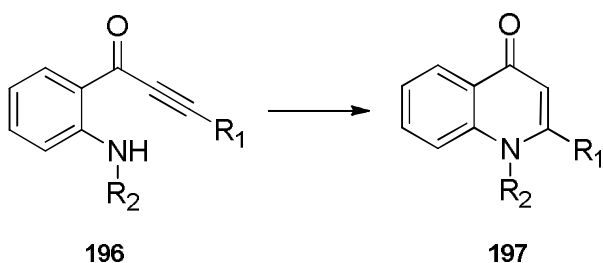
edelleen uusia reittejä, sillä perinteiset reaktiot eivät sovellu kaikille substituentteille tai vaativat huomattavan määrän energiaa.¹²⁹

Kinoliinien synteeseissä voidaan käyttää hyväksi kullan π -fiilisyyttä ja sen kykyä katalysoida hiili-hiili- tai hiili-typpi-sidosten muodostumista. Kultakatalyyysi on hyvin regioselektiivinen menetelmä, joten sitä voidaan käyttää erilaisten funktionaalisten ryhmien läsnä ollessa. Kationista kultaa on käytetty onnistuneesti kinoliinisynteesiin ja esimerkiksi Friedländer-reaktiota on julkaistu kultakatalysoituna.¹³⁰



Kaavio 64. Työssä kokeiltava imiini-intermediaatin valmistus ja sen syklisointi kinoliiniksi.

Kokeellisen työn tarkoituksena oli tutkia kultakatalyytin aktiivisuutta kahdessa erilaisessa synteesissä. Kaavion 64 mukaisessa synteesissä muodostetaan ensin imiini **194**. Kultakatalyytti aktivoi alkyynin ja mahdollistaa nukleofiilisen addition, jolloin tuotteeksi saadaan kinoliini **195**. Kyseisen synteesireitin suurin etu on lähtöaineiden helppo saatavuus, joten substraattiskaala on helposti laajennettavissa.

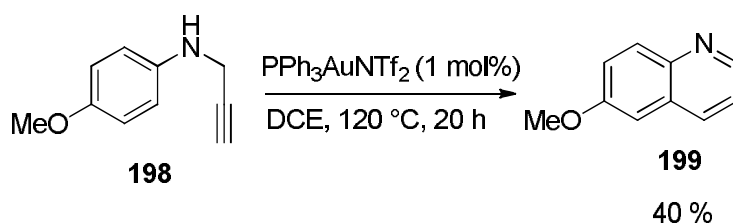


Kaavio 65. Työssä kokeiltava kinolonipreksorin **196** syklisointi kinoloniksi **197**.

Kaavion 65 mukaisessa synteesissä kultakatalyytti mahdollistaa alkyynin hydroaminaation, jolloin muodostuu hiili-typpi-sidos ja tuotteeksi saadaan kinoloni **197**. Katalyyysin tutkimisen lisäksi työssä valmistettiin erilaisia kinoloniprekursoreita **196**.

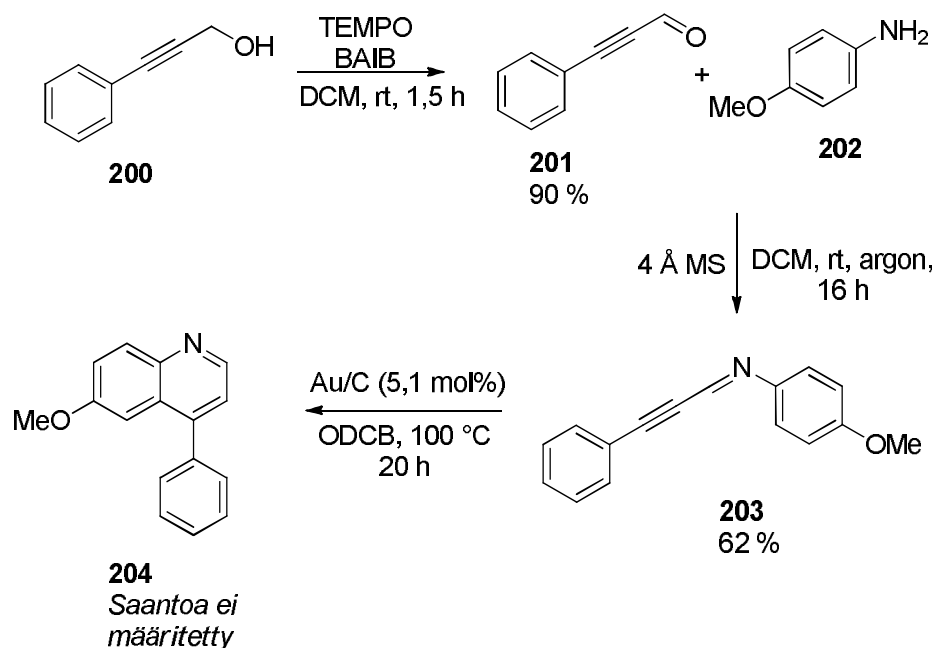
Työssä haluttiin myös tutkia erilaisten kationisten kultakatalyyttien toimintaa reaktioissa. Katalyytteinä käytettiin yhdisteitä, joissa kullan hapetusaste oli +I tai +III. Katalyytti oli joko yksinkertainen kultasuola tai kationinen kompleks. Työssä tutkittiin myös heterogeenisen katalyytin toimintaa, jossa kulta on sidottu aktiivihilikantajaan.

9.2 Tulokset ja tulosten tarkastelu



Kaavio 66. 6-Metoksikinoliinin synteesi homogeenista katalyyttiä käyttäen.

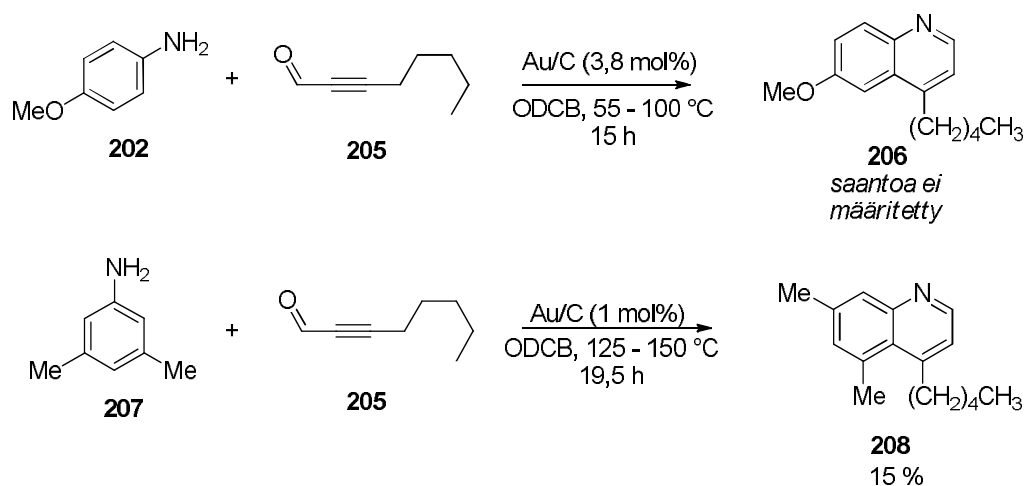
Aluksi suoritettiin kaavion 66 mukainen synteesi, jossa kokeiltiin kationisen kulta(I)katalyytin aktiivisuutta kinoliinisynteesissä. Tuotteena saatiin 6-metoksikinoliinia **199**, mutta kinoliinisynteesi vaati huomattavasti korkeamman lämpötilan ja pidemmän reaktioajan kuin vastaavan kromeenin valmistaminen.¹³¹ C-H-aktivaatio toimi amiinin tapauksessa, joten tästä edettiin kokeilemaan syklisaatiota vastaavan kaltaisilla imiineillä (Kaavio 67).



Kaavio 67. Kinoliinisynteesi käyttäen heterogeenistä kultakatalyyttiä.

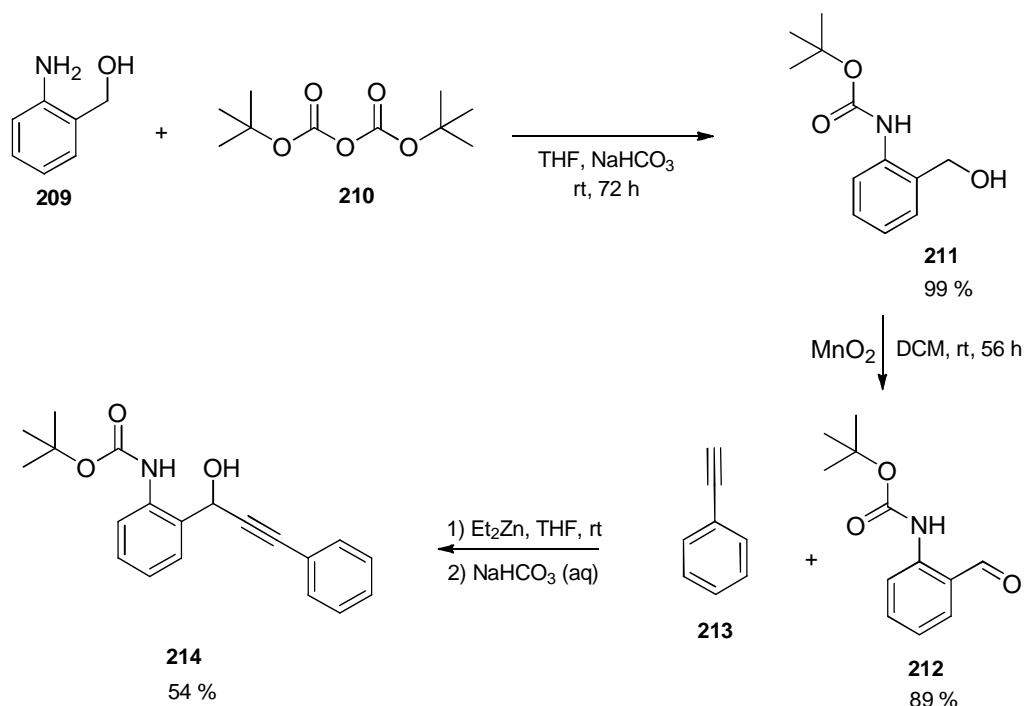
Imiinin valmistamiseen valittiin lähtöaineeksi *p*-anisidiini **202**, jonka tuotteiden ajateltiin olevan aniliinin vastaavia helpompia puhdistaa. Aldehydinä käytettiin 3-fenyylipropiolaldehydiä **201**. Tätä varten 3-fenyyliprop-2-yn-1-oli **200** hapetettiin aldehydiksi. Kinoliinin muodostumista katalysoitiin heterogeenisellä kultakatalyytillä. Imiinistä **203** saatiin haluttua tuotetta **204** hyvin vähän, eikä saantoa pystytty parantamaan. Reaktiota ei saatu toimimaan myöskään $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$:lla.

Kinoliinisynteesiä kokeiltiin myös alifaattisella aldehydillä. Imiinin muodostuminen todettiin melko nopeaksi, joten kinoliinisynteesit päätettiin suorittaa 'one-pot'-synteeseinä. Alifaattiseksi aldehydiksi valittiin 2-oktynaali **205**.



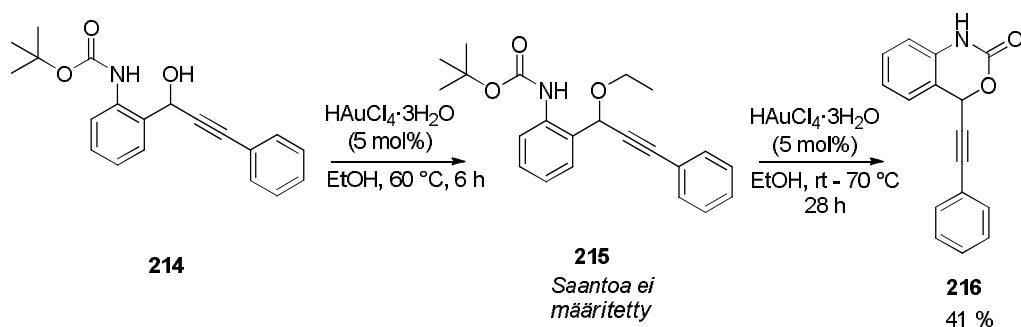
Kaavio 68. 'One-pot'-reaktio heterogeenisellä kultakatalyytillä.

Heterogeenisellä kultakatalyytillä saatiin NMR:n mukaan pieni määrä haluttua 6-metoksi-4-pentyylikinoliinia **206**, mutta heikkoa saantoa ei onnistuttu parantamaan. Metoksiryhmä *orto*-asemassa ei ollut reaktiolle edullinen, joten *p*-anisidiinin tilalle vaihdettiin 3,5-dimetyylianiiliini **207**. Tämä nosti reaktion saantoa ja tuotteena muodostui 5,7-dimetyyli-4-pentyylikinoliini **208**. Syklisaatio vaati pitkän reaktioajan ja korkean lämpötilan eikä saantoja saatu nostettua kohtuullisiksi. Imiineistä siirryttiin toisenlaisiin kinoliiniprekursoreihin.



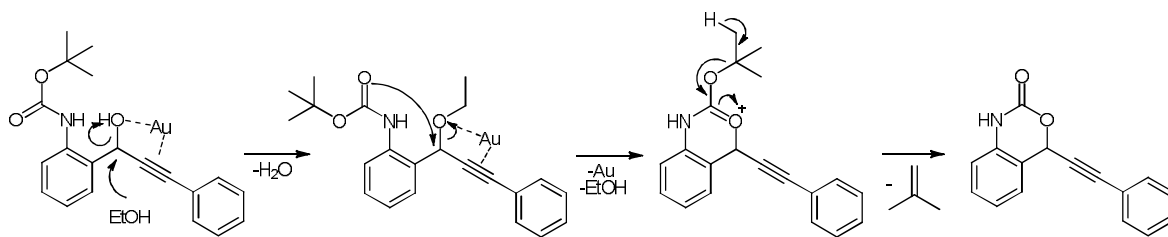
Kaavio 69. Kinoliiniprekursorin synteesi.

Kaaviossa 69 esitetään kinoliiniprekursorin **214** synteesireitti. Ensimmäisessä vaiheessa 2-aminobentsyylialkoholin **209** aminoryhmän liitettiin *tert*-butyylioksikarbonyylisuojaryhmä (Boc). Alkoholi hapetettiin aldehydiksi mangaani(IV)oksidilla. Tämän jälkeen karbonyylihiileen liitettiin fenyyliasetyleeni **213**. Reaktio ei toiminut *n*-butyyllitiumilla, joten fenyyliasetyleeni kiinnitettiin karbonyylihiileen dietyylisinkin avulla. Prekursori **214** eroaa aiemmin esitetyistä siten, ettei sen syklointi kinoliiniksi vaadi C-H-aktivaatiota. Synteesireitti on yksinkertainen, joten prekursorin muokkaaminen on mahdollista esimerkiksi lisäämällä erilaisia substituentteja 2-aminobentsyylialkoholiin ja fenyyliasetyleeniin tai käyttämällä alifaattisia alkyyneja.

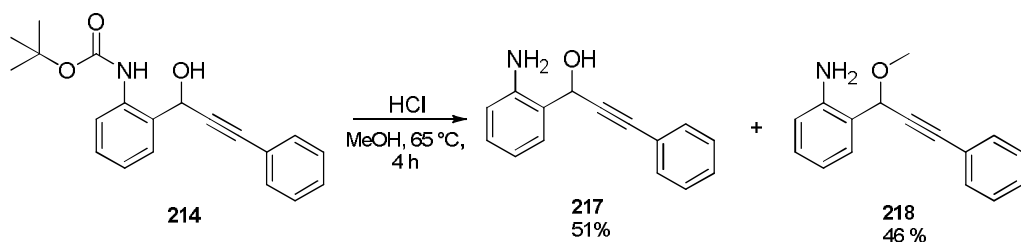


Kaavio 70. 4-(Fenyylietynyli)-1,4-dihydrobentso[d][1,3]oksatsin-2-onin synteesi.

Prekursorista **214** yritettiin syklisoida kinoliini homogeenisella kultakatalyysillä, mutta reaktion tuotteena saatiin oksatsinonia **216** (Kaavio 70). Reaktiossa hydroksiryhmä vaihtui etoksiryhmäksi ja lisälämmityksellä prekursori **215** syklisoitui oksatsinoniksi. Kaaviossa 71 on esitetty ehdotettu mekanismi oksatsinonin **216** muodostumiselle.

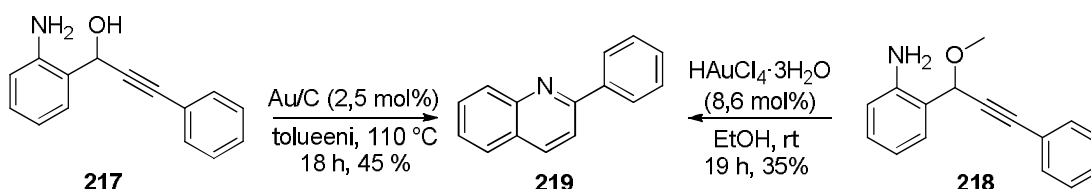


Kaavio 71. Ehdotettu mekanismi oksatsinonin **216** muodostumiselle.



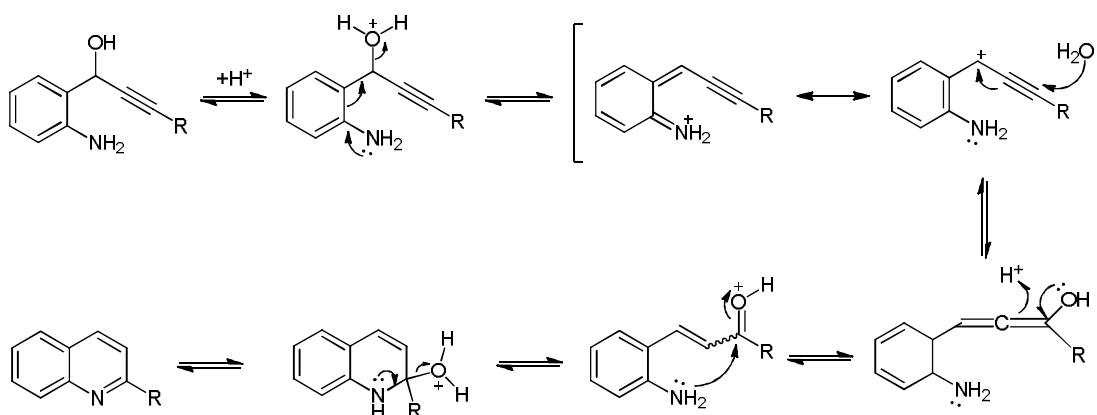
Kaavio 72. Boc-suojauksen poisto.

Prekursorista **214** ei muodostunut kinoliinia ilman Boc-suojauksen poistoa (Kaavio 72). Suojaus saatiin poistettua ja tuotteena saatiin prekursoria, jossa oli vapaa amino- ja hydroksyyli-ryhmä **217**. Tämän lisäksi saatiin sivutuotetta **218**, jossa hydroksyyli-ryhmän sijaan oli metoksyryhmä. Sivutuotteen syntyminen voitiin estää pitämällä reaktio huoneenlämmössä. Tällöin reaktioajan huomattiin venyvän 12 tuntiin.



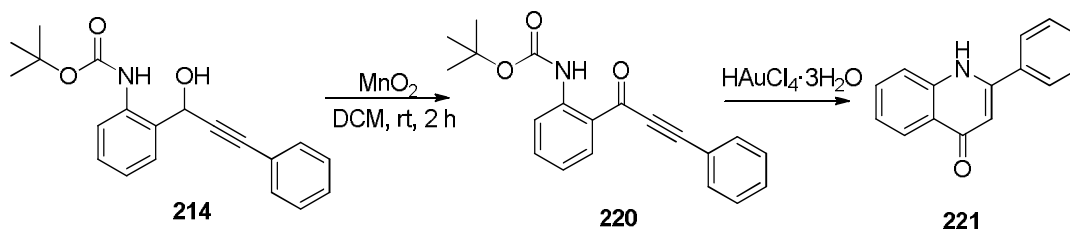
Kaavio 73. 2-fenyylikinoliinin synteysi homogeenisella ja heterogeenisellä kultakatalyytillä.

Kinoliinisynteesiä kokeiltiin kummallakin Boc-suojauksen poistosta saadulla tuotteella. Molemmista saatiin tuotteena 2-fenyylikinoliinia **219** käyttäen eri katalyyttiä (Kaavio 73). Prekursori **217** syklisoitui heterogeenisen katalyytin avulla korkeassa lämpötilassa. Prekursori **218** puolestaan syklisoitui kultahapolla huoneenlämmössä, mutta reaktion saanto on hieman heikompi. Reaktioita ei kuitenkaan optimoitu, joten saantojen vertailu ei näiden reaktioiden perusteella ole mielekästä.



Kaavio 74. Ehdotettu mekanismi Meyer-Schuster-toisiintumiselle.¹³²

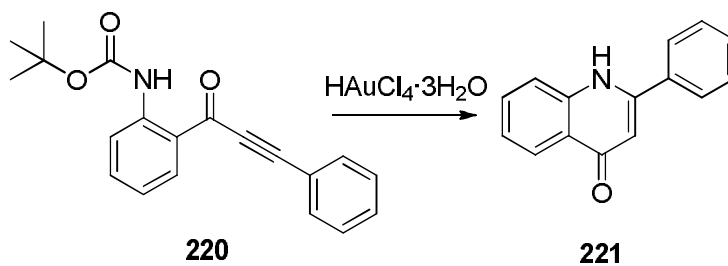
2-Fenyylikinoliini syntyy todennäköisesti Meyer-Schuster-toisiintumisen kautta.¹³² Kaaviossa 74 esitetään ehdotettu mekanismi kinoliinin muodostumiselle. Kyseistä toisiintumista on katalysoitu useilla siirtymämetalleilla kinoliinisynteesissä.¹³² Kultakatalysoitua Meyer-Schuster-toisiintumista on aiemmin käytetty enonisynteesissä.¹³³



Kaavio 75. Prekursorin hapettaminen ja 2-fenyyli-4-kinolonin synteesi.

Prekursori **214**:n hydroksyyli-ryhmä päätettiin hapettaa karbonyyli-ryhmäksi (Kaavio 75). Hapetus tehtiin mangaanioksidilla, mutta sama hapetus todettiin myös heterogeenisellä kultakatalyytillä korkeissa lämpötiloissa. Reaktio oli tällöin hitaampi ja vaati enemmän energiaa, joten saantoa ei määritetty. Vastaavia hapetuksia kultakatalyyteillä on raportoitu kirjallisuudessa.¹² Hapettunut prekursori **220** syklisoitui 2-fenyyli-4-kinoloniksi **221**. Syklisointi katalysoitiin kultahapolla eri liuottimissa ja lämpötiloissa. Taulukossa 1 on esitetty reaktion saantoja eri olosuhteissa. Alkyynin aktivointia ja alkoholin hapetusta yritettiin 'one-pot'-reaktiona, mutta haluttua kinolonia ei muodostunut.

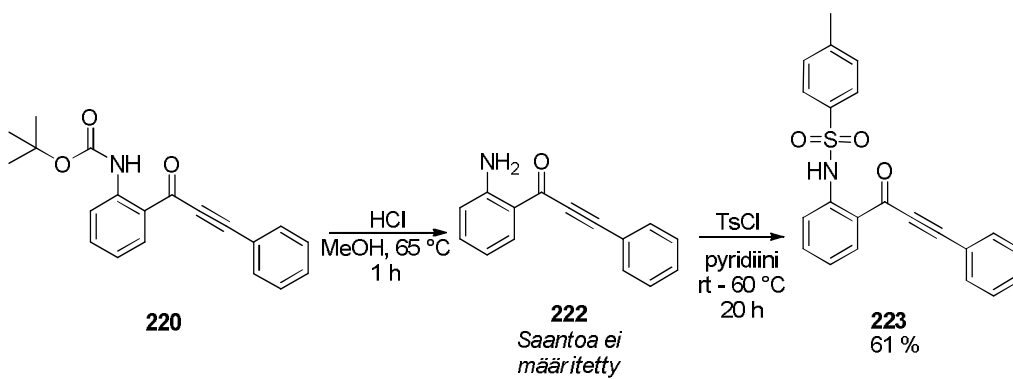
Taulukko 1. 2-Fenyyli-4-kinolonisynteesin olosuhteet ja saannot.



#	t	T	Katalyytin määrä	Liuotin	Saanto (%)
1 ^a	5	70	15 mol%	EtOH	68
2	52	70	5 mol%	EtOH	56
3	52	70	5 mol%	EtOH-tolueeni 1:1	1
4 ^b	19	70	10 mol%	EtOH	46
5	19	70	10 mol%	DCE	32
6	24	90	10 mol%	BnOH	61

^a Reaktioseosta sekoitettiin aluksi huoneenlämmössä 72 h ja 50 °C:ssa 3 h.

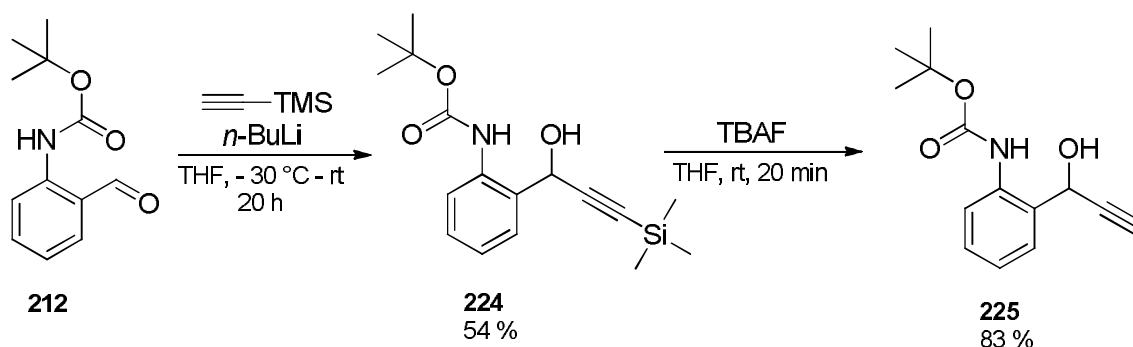
^b Reaktioseosta sekoitettiin aluksi 65 °C:ssa 30 min.



Kaavio 76. Boc-suojauksen poisto ja tosylointi.

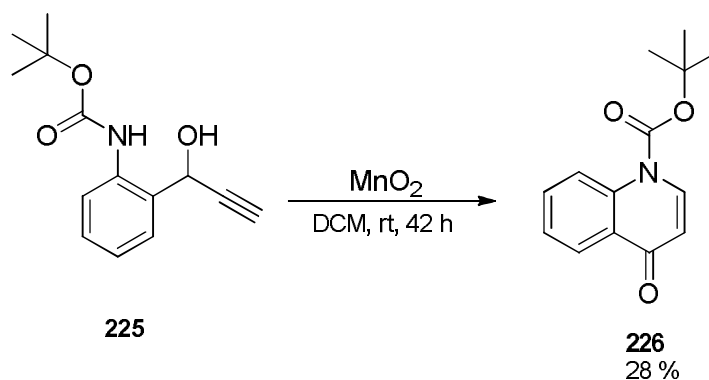
Vastaavaa 2-fenyyli-4-kinolonin synteesiä kokeiltiin myös tosyloidulla prekursorilla. Boc-suojaus poistettiin ja tilalle laitettiin tosyyliryhmä (Kaavio 76). Reaktioseoksessa nähtiin kuitenkin vain pieniä merkkejä halutusta tuotteesta, kun prekursori **223** yritettiin syklisoida taulukon 1 kohdan 4 mukaisissa olosuhteissa. Hydroaminaation ja suojaryhmän irtoamisen voidaan arvella tapahtuvan samassa reaktiovaiheessa. Boc-suojaus hajoaa melko herkästi hiilidioksidiksi ja isobuteeniksi. Se myös irtoaa tosyyliryhmää helpommin happamissa olosuhteissa. Nämä seikat voivat tehdä Boc-ryhmästä suotuisan kultahapon katalysoimaan synteesiin.

Alkyynin aktivointia päätettiin kokeilla myös terminaalaisella alkyynillä. Tätä varten valmistettiin TMS-suojattu prekursori **224** (Kaavio 77). Alkyyni liitettiin aldehydiin *n*-butyyllitiumin avulla. Prekursori ei reagoinut toivotulla tavalla kultakatalyyttien läsnä ollessa, joten TMS-suojaus poistettiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla. Tämä ei kuitenkaan auttanut synteesissä, sillä prekursori **225** ei myöskään muodostanut haluttua syklisoitumistuotetta.



Kaavio 77. Terminaalisen alkyynin sisältävän prekursorin synteesi.

Prekursorin **225** hydroksidiryhmä päätettiin hapettaa karbonyyliksi suotuisamman reaktiivisuuden toivossa. Yllättäen mangaani(IV)oksidilla tehdyn hapetuksen tuotteena saatiin kinolonia **226** (Kaavio 78). Reaktioseoksessa näkyi myös merkkejä lähtöaineesta sekä hapettuneesta prekursorista.



Kaavio 78. Prekursorin **225** läpikäymä 'one-pot'-reaktio.

9.3 Johtopäätökset

Imiineistä onnistuttiin valmistamaan haluttuja kinoliineja. Synteetit onnistuivat myös 'one-pot'-synteeseinä. C-H-aktivaatio heterogeenisellä katalyytillä vaati kuitenkin paljon energiaa, eivätkä saannot olleet korkeita. Kinoliinisynteesiä imiineistä voisi kokeilla useammilla homogeenisillä katalyyteillä. Imiineihin pohjautuvassa synteesireitissä olisi voinut kokeilla pelkistävää aminaatiota, jolloin muodostunut imiini olisi pelkistetty sekundääriseksi amiiniksi. Tämä voisi muodostaa halutun heterosyklin helpommin.

Molekyylin sisäisen alkyynin hydroaminaatiolla pystyttiin valmistamaan kinoliini. Hydroksidi- tai metoksiryhmä prekursorissa johti Meyer-Schuster-toisiintumiseen, jonka katalysoiminen kullalla ei kuitenkaan ole mielekästä. Kinoliinia ei myöskään muodostunut erityisen korkealla saannolla.

Karbonyyliryhmän vieressä olevan alkyynin hydroaminaatio tuotti haluttua kinoliinia parhaimmillaan kohtuullisilla saannoilla. Reaktio ei kuitenkaan edennyt huoneenlämmössä. Synteesireitin substraattiskaalaa tulisi tutkia erilaisilla prekursoreilla. Tämä myös antaisi paremman kuvan synteesireitin saantojen merkityksestä.

Terminaalisen alkyynin hydroaminaatio saatiin aikaan hapettumisen yhteydessä. Kinolonia saatiin muodostettua huoneenlämmössä. Saantoa voisi parantaa yhdistämällä kultakatalyyysi

hapetusvaiheeseen. Reaktio ei vaadi korkeaa lämpötilaa, joten erilaisten prekursorien kokeileminen ja synteesin jatkokehitys voisi olla tarkoituksenmukaista.

9.4 Menetelmät

9.4.1 Yleiset menetelmät

Kokeita seurattiin Merck Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ –TLC-levyillä. Silikakromatograafisissa puhdistuksissa käytettiin Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm, 230-400 mesh) -silikageeliä.

Tuotteet kuivattiin pyöröhaihduttimella ja öljypumpulla. DCM:a, DCE:a ja ODCB:ä ei kuivattu erikseen ennen käyttöä. Etanoli ja tolueni kuivattiin 4 Å molekyyliseuloilla ja THF tislattiin siihen tarkoitettuun laitteistosta 4 Å molekyyliseulojen päälle. Vesipitoisuus tarkistettiin Karl-Fischer-titrauslaitteella (Mettler Toledo DL32, Karl-Fischer Coulometer). Kosteusherkät reaktiot suoritettiin käyttämällä Schlenk-linjastoa. Suojakaasuna käytettiin argonia.

NMR-spektrien mittauksissa käytettiin Varian Mercury 300 MHz -spektrometriä ja liuottimena käytettiin CDCl₃:a, CD₃OD:a ja d₆-DMSO:a. Siirtymät on ilmoitettu ppm:inä. (δ). Sisäisenä referenssinä ¹H-mittauksissa käytettiin tetrametyylisilaania (0 ppm), deuteroitua metanolia (3,31 ppm) tai deuteroitua dimetyylisulfoksidia (2,50 ppm).

9.4.2 Kokeelliset menetelmät

Heterogeenisen kultakatalyytin valmistaminen (Au/C)

Aktiivihiilijauhetta (DARCO) pestiin 1,0 M HCl-liuoksella 70 °C:ssa viisi tuntia. Hiili suodatettiin, pestiin ionivaihdetulla vedellä ja kuivattiin 140 °C:ssa 18 tuntia. Happopestyyn hiileen (4,0 g) lisättiin tipoittain H₂AuCl₄·3H₂O (79,9 mg, 0,203 mmol) 3,7 ml:ssa kuningasvetä. Tuote kuivattiin 140 °C:ssa 18 tuntia. Valmiissa katalyytissä kultaa yksi painoprosentti (1 % wt).

6-Metoksikinoliini (199)

N-propynyli-4-metoksianiliini **198** (23 mg, 0,143 mmol) ja [bis(trifluorometaanisulfonyyli)imidaatti](trifenyylifosfiini)kulta(I) (2:1 tolueniaddukti, 1,1 mg, 1 mol%) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 1,5 ml DCE:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä 13 tuntia. Haihdutettiin liuotin ja puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli ruskea öljy. Saanto 9,2 mg (40 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,91 (s, 3 H), 7,05 (d, *J* = 2,78 Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 2 H), 7,98 (d, *J* = 9,32 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J* = 1,69 Hz, 4,25 Hz, 1 H).

3-Fenyylipropiolaldehydi (201)

200 (220 mg, 1,66 mmol) punnittiin 50 ml:n kolviin. Lisättiin TEMPO (25,3 mg, 0,17 mmol), BAIB (590 mg, 1,83 mmol) ja 30 ml DCM:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä viisi tuntia. Puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 3:1 heksaani/EtOAc:a. Saanto 194 mg (90 %).

4-Metoksi-*N*-(3-fenyyliprop-2-yyini-2-ylidiini)aniliini (203)

201 (194 mg, 1,49 mmol) ja *p*-anisidiini **202** (224 mg, 1,70 mmol) punnittiin 50 ml:n kolviin. Asetettiin kolvi argon-ilmakehään. Lisättiin 20 ml DCM:a ja 800 mg jauhettuja 4 Å molekyyliseuloja. Sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia. Suodatettiin reaktioseos silikan läpi. Puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 3:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltaisia kiteitä. Saanto 221 mg (62 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,83 (s, 3 H), 6,92 (m, 2 H), 7,24 (m, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 7,59 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H).

4-Fenyli-6-metoksikinoliini (204)

203 (14 mg, 0,06 mmol) ja Au/C (60 mg, 5,1 mol% Au) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 1,5 ml ODCB:ä. Sekoitettiin 100 °C:ssa 20 tuntia. Haihdutettiin reaktioseos kuivaksi. Puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Saantoa ei määritetty.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,86 (s, 3 H), 6,97 (m, 2 H), 7,46 (m, 5 H), 7,83 (m, 2 H), 8,76 (d, *J* = 8,93 Hz, 1 H).

6-Metoksi-4-pentyylikinoliini (206)

p-Anisidiini **202** (18 mg, 0,146 mmol), 2-oktynaali **205** (18 mg, 0,145 mmol) ja Au/C (108 mg, 3,8 mol% Au) punnittiin 25 ml:n kolviin. Lisättiin 5 ml DCB:a ja sekoitettiin 13 tuntia 55 °C:ssa, tunti 80 °C:ssa ja tunti 100 °C:ssa. Haihdutettiin reaktioseos kahdesti kloroformin kanssa ja eristettiin silikakromatografisesti 5:1 heksaani/EtOAc-eluentilla seos, joka sisälsi pääosin *p*-anisidiinia. NMR-spektrissä jälkiä tuotteesta. Saantoa ei määritetty.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H), 1,35-1,42 (m, 4 H), 1,65-1,70 (m, 2 H), 2,85 (t, *J* = 7,51 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H).

5,7-Dimetyyli-4-pentyylikinoliini (208)

3,5-dimetyylianiiliini **207** (20 mg, 0,165 mmol) ja Au/C (40 mg, 1 mol% Au) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 2,0 ml DCB:ä. Siirrettiin putki jäähauteeseen. Lisättiin 2-oktynaali **205** (20 mg, 0,161 mmol) jäähauteella sekoittaen. Annettiin seoksen lämpötilan nousta huoneenlämpöön. Sekoitettiin tunti 125 °C:ssa, 140 °C:ssa 1,5 tuntia ja 150 °C:ssa 17 tuntia. Haihdutettiin reaktioseos kahdesti kloroformin kanssa ja puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 20:1 DCM/MeOH:a. Tuote oli ruskea öljy. Saanto 5,5 mg (15 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,92 (t, *J* = 7,12 Hz, 3 H), 1,33-1,47 (m, 4 H), 1,61-1,70 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 3,19 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 4,35 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 14,25, 21,43, 22,77, 25,12, 32,04, 32,36, 36,52, 122,50, 125,94, 128,58, 132,49, 134,59, 138,36, 149,47, 150,15, 150,78.

N-tert-Butoksikarbonyyli-2-aminobentsyylialkoholi (211)

Punnittiin 2-aminobentsyylialkoholi **209** (330 mg, 2,70 mmol), di-*tert*-butyylidikarbonaatti **210** (600 mg, 2,75 mmol) ja NaHCO₃ (600 mg, 8,04 mmol) 50 ml:n kolviin. Lisättiin 20 ml THF:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä. Lisättiin 24 tunnin kuluttua di-*tert*-butyylidikarbonaattia (130 mg, 0,596 mmol). Lisättiin uudestaan 6 tunnin kuluttua di-*tert*-butyylidikarbonaattia (100 mg, 0,458 mmol). Sekoitettiin 42 tuntia. Haihdutettiin liuotin ja puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 3:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli kirkas öljy. Saanto 592,0 mg (99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9 H), 2,18 (d, $J = 5,88$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 5,88$ Hz, 1 H), 7,01 (td, $J = 1,19$ Hz, 7,45 Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 7,45$ Hz, 1 H), 7,31 (td, $J = 1,52$ Hz, 7,80 Hz, 1 H), 7,63 (s, NH), 7,91 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H).

N-*tert*-Butoksikarbonyyli-2-aminobentsaldehydi (212)

Punnittiin **211** (239 mg, 1,07 mmol) ja MnO_2 (85 %, 311 mg, 3,04 mmol) 100 ml:n kolviin. Lisättiin 40 ml DCM:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä 56 tuntia. Suodatettiin reaktioseos Celiten läpi ja haihdutettiin liuotin. Puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 3:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli kirkas öljy. Saanto 210,4 mg (89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,54 (s, 9 H), 7,13 (td, $J = 0,99$ Hz, 7,49 Hz, 1 H), 7,52-7,67 (m, 2 H), 8,45 (d, $J = 8,52$ Hz, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 10,39 (s, NH).

***tert*-Butyyli(2-(1-hydroksi-3-fenyyliprop-2-yn-1-yyli)fenyyli)karbamaatti (214)**

Laitettiin 10 ml kuivaa THF:a 25 ml:n kolviin. Lisättiin fenyyliaasetyleeni **213** (0,08 ml, 0,73 mmol) ja dietyylisinkki (1,0 M liuotettuna heksaaniin, 0,71 ml, 0,71 mmol). Sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia. Lisättiin **212** (120 mg, 0,54 mmol) liuotettuna THF:iin. Sekoitettiin 18 tuntia. Lisättiin 2 ml NH_4Cl -vesiliuosta. Uutettiin 40 ml EtOAc:a kolme kertaa. Kuivattiin orgaaninen faasi Na_2SO_4 :lla. Haihdutettiin. Puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli kellertävä öljy. Saanto 95,4 mg (54 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9 H), 2,91 (d, $J = 5,50$ Hz, 1 H), 5,76 (d, $J = 5,00$, 1 H), 7,10 (td, $J = 1,20$ Hz, 7,54 Hz, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), 7,49 (m, 2 H), 7,61 (dd, $J = 1,38$ Hz, 7,71 Hz, 1 H), 7,65 (s, NH), 7,90 (d, $J = 8,13$ Hz, 1 H).

***tert*-Butyyli(2-(1-etoksi-3-fenyyliprop-2-yn-1-yyli)fenyyli)karbamaatti (215)**

214 (32,7 mg, 0,101 mmol) ja $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2,0 mg, 5 mol%) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 1,0 ml EtOH:a. Sekoitettiin 60 °C:ssa 13 tuntia. Haihdutettiin liuotin ja puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen öljy. Saantoa ei määritetty.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (t, $J = 7,03$ Hz, 3 H), 1,51 (s, 9 H), 3,59-3,82 (m, 2 H), 5,46 (s, 1 H), 7,04 (td, $J = 1,18$ Hz, 7,52 Hz, 1 H), 7,28-7,38 (m, 4 H), 7,45-7,53 (m, 3 H), 7,87 (s, NH), 8,02 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H).

4-(Fenyylietynyli)-1,4-dihydrobentso[d][1,3]oksatsin-2-oni (216)

215 (18,9 mg, 0,054 mmol) ja $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1,06 mg, 5 mol%) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 0,54 ml EtOH:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä 19 tuntia, 40 °C:ssa 6 tuntia ja 70 °C:ssa 3 tuntia. Haihdutettiin liuotin. Puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli valkoisia kiteitä. Saanto 5,5 mg (41 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,30 (s, 1 H), 6,89 (d, $J = 7,86$ Hz, 1 H), 7,14 (td, $J = 1,03$ Hz, 7,56 Hz, 1 H), 7,29-7,38 (m, X H), 7,41 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 8,02 (s, NH)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 6,60 (s, 1 H), 6,96 (d, $J = 7,86$ Hz, 1 H), 7,09 (td, $J = 1,08$ Hz, 7,54 Hz, 1 H), 7,30-7,52 (m, 7 H), 10,44 (s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 68,02, 84,35, 87,50, 114,28, 119,01, 120,69, 122,87, 124,67, 128,80 (2 C), 129,53, 139,68, 131,65 (2 C), 135,73, 150,46.

1-(2-Aminofenyyli)-3-fenyyliprop-2-yyini-1-oli (217) ja tert-butyyl(2-(1-metoksi-3-fenyyliprop-2-yn-1-yyli)fenyyli)karbamaatti (218)

214 (60,5 mg, 0,187 mmol) punnittiin 50 ml:n kolviin. Lisättiin 25 ml MeOH:a ja 3 ml 37% HCl:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä viisi tuntia ja refluksoitettiin neljä tuntia. Lisättiin 2 M NaOH:a kunnes seos oli emäksinen. Uutettiin kolme kertaa 40 ml:lla EtOAc:a. Puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. **217** tuote oli keltainen öljy. Saanto 21,2 mg (51 %). **218** tuote oli keltainen öljy. Saanto 20,3 mg (46 %).

218 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,46 (s, 3 H), 4,23 (s, NH_2), 5,46 (s, 1 H), 6,72 (dd, $J = 1,12$ Hz, 7,93 Hz, 1 H), 6,78 (td, $J = 1,18$ Hz, 7,47 Hz, 1 H), 7,17 (dt, $J = 1,58$ Hz, 7,61 Hz, 1 H), 7,29-7,38 (m, 3 H), 7,48 (dd, $J = 1,56$ Hz, 7,58 Hz, 1 H), 7,49-7,55 (m, 2 H).

2-Fenyylikinoliini (219)

217 (21,2 mg, 0,095 mmol) ja Au/C (46,7 mg, 2,5 mol%) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 0,95 ml kuivaa tolueenia. Sekoitettiin 110 °C:ssa 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kaksi kertaa kloroformin kanssa. Puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen sakka. Saanto 8,7 mg (45 %).

218 (20,3 mg, 0,086 mmol) ja $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2,9 mg, 8,6 mol%) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 0,85 ml EtOH:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä 19 tuntia. Haihdutettiin reaktioseos kuiviin ja puhdistettiin tuote silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Saanto 6,2 mg (35 %).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,43-7,61 (m, 4 H), 7,73 (td, $J = 1,50$ Hz, 7,71 Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J = 1,11$ Hz, 8,30 Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,59$, 1 H), 8,17 (m, 3 H), 8,23 (d, $J = 8,68$ Hz, 1 H).

***tert*-Butyyli(2-(3-fenyylipropiolyli)fenyyli)karbamaatti (220)**

214 (26 mg, 0,08 mmol) ja MnO_2 (85 %, 35 mg, 0,4 mmol) punnittiin 50 ml kolviin. Lisättiin 20 ml DCM:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä kaksi tuntia. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja haihdutettiin kuivaksi. Tuote oli keltainen öljy. Saanto 25,9 mg (100 %).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,54 (s, 9 H), 7,10 (t, $J = 7,59$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J = 7,68$ Hz, 2 H), 7,50 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H), 7,57 (t, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 7,88$ Hz, 2 H), 8,36 (d, $J = 7,90$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 8,55$ Hz, 1 H), 10,78 (s, NH).

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 28,52 (3 C), 81,04, 87,31, 94,34, 118,98, 120,24, 121,33, 121,95, 128,93 (2 C), 131,10, 133,21 (2 C), 134,76, 136,03, 143,02, 153,19, 180,77.

2-Fenyyli-4-kinoloni (221)

220 (37,1 mg, 0,116 mmol) ja $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2,3 mg, 5 mol%) punnittiin 10 ml:n Schlenk-putkeen. Lisättiin 0,1 ml EtOH:a. Sekoitettiin 52 tuntia 70 °C:ssa. Haihdutettiin reaktioseos kuivaksi ja puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 20:1 DCM/MeOH:a. Tuote oli keltainen öljy. Saanto 14,3 mg (56 %). Muut reaktio-olosuhteet ja reaktion saannot ovat merkitty taulukkoon 1.

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 6,32 (s, 1 H), 7,32 (td, $J = 1,02$ Hz, 7,46 Hz, 1 H), 7,55-7,61 (m, 3 H), 7,66 (td, $J = 1,52$ Hz, 7,65 Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,95$ Hz, 1 H), 7,80-7,86 (m, 2 H), 8,09 (dd, $J = 1,47$ Hz, 8,09 Hz, 1 H), 11,70 (s, NH).

1-(2-Aminofenyyli)-3-fenyyliprop-2-yn-1-oni (222)

220 (35 mg, 0,11 mmol) punnittiin 50 ml:n kolviin. Lisättiin 15 ml MeOH:a ja 1,5 ml 37% HCl:a. Refluksoitiin tunti. Lisättiin 2 M NaOH:a kunnes seos oli emäksinen. Uutettiin kolme kertaa 40 ml:lla EtOAc:a. Puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 3:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen öljy. Saantoa ei määritetty.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,36 (s, NH_2), 6,66 (dd, $J = 1,00$ Hz, 8,34 Hz, 1 H), 6,73 (ddd, $J = 1,08$ Hz, 7,05 Hz, 8,12 Hz, 1 H), 7,33 (ddd, $J = 1,59$ Hz, 7,03 Hz, 8,53 Hz, 1 H), 7,37-7,50 (m, 3 H), 7,64-7,71 (m, 2 H), 8,18 (dd, $J = 1,59$ Hz, 8,10 Hz, 1 H)

4-Metyyli-N-(2-(3-fenyylipropiolyli)fenyyli)bentseenisulfonamidi (223)

222 (32,1 mg, 0,145 mmol) punnittiin 50 ml:n kolviin. Lisättiin TsCl (41,5 mg, 0,218 mmol) ja 15 ml pyridiiniä. Sekoitettiin huoneenlämmössä 20 tuntia ja 60 °C:ssa neljä tuntia. Seos haihdutettiin kuivaksi ja puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen öljy. Saanto 33,4 mg (61 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,33 (s, 3 H), 7,12 (d, $J = 8,51$ Hz, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,40-7,48 (m, 5 H), 7,60-7,70 (m, 2 H), 7,85-7,91 (m, 2 H), 8,00 (s, NH), 8,16 (dd, $J = 0,64$ Hz, 8,39 Hz).

tert-Butyyli(2-(1-hydroksi-3-(trimetyylisilyyli)prop-2-yn-1-yyli)fenyyli)karbamaatti (224)

Laitettiin 5 ml THF:a ja TMS-suojattu asetyleeni (50 mg, 0,51 mmol) 50 ml:n Schlenk-kolviin. Jäähdytettiin seos -30 °C:seen. Lisättiin *n*-BuLi (24 mg, 0,37 mmol) ja sekoitettiin 1,5 tuntia. Tässä ajassa lämpötila nousi -10 °C:seen. Lisättiin **212** (75 mg, 0,34 mmol) liuotettuna 2,5 ml:aan THF:a. Sekoitettiin 18 tuntia antaen reaktioseoksen lämpötilan nousta huoneenlämpöön. Lisättiin NH_4Cl -vesiliuosta, uutettiin EtOAc:lla. Puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen öljy. Saanto 58,0 mg (54 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,22 (s, 9 H), 1,53 (s, 9 H), 2,88 (d, $J = 5,63$ Hz, 1 H), 5,51 (d, $J = 5,61$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 7,32 (t, $J = 7,77$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H), 7,62 (s, NH), 7,90 (d, $J = 8,02$ Hz, 1 H).

tert-Butyyli (2-(1-hydroksiprop-2-yn-1-yyli)fenyyli)karbamaatti (225)

224 (50 mg, 0,16 mmol) punnittiin 50 ml:n kolviin. Lisättiin 30 ml THF:a ja TBAF·3H₂O (14 mg, 0,044 mmol). Sekoitettiin huoneenlämmössä 20 minuuttia. Reaktioseos

haihdutettiin kuivaksi ja puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 3:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen öljy. Saanto 58,0 mg (54 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (s, 9 H), 2,73 (d, *J* = 2,29 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 5,57 (dd, *J* = 1,95 Hz, 5,84 Hz, 1 H), 7,09 (td, *J* = 1,17 Hz, 7,59 Hz, 1 H), 7,34 (td, *J* = 1,49 Hz, 7,77 Hz, 1 H), 7,49 (s, NH), 7,58 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H).

***tert*-Butyyli 4-kinoloni-1(4*H*)-karboksylaatti (226)**

225 (14 mg, 0,057 mmol) ja MnO₂ (85 %, 147,1 mg, 1,438 mmol) punnittiin 50 ml kolviin. Lisättiin 20 ml DCM:a. Sekoitettiin huoneenlämmössä 20 tuntia. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi, haihdutettiin kuivaksi ja puhdistettiin silikakromatografisesti käyttäen eluenttina 5:1 heksaani/EtOAc:a. Tuote oli keltainen öljy. Saanto 3,9 mg (28 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,68 (s, 9 H), 6,26 (d, *J* = 8,52 Hz, 1 H), 7,42 (ddd, *J* = 0,94 Hz, 7,15 Hz, 8,02 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, *J* = 1,81 Hz, 7,07 Hz, 8,88 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 8,52 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 1,73 Hz, 8,00 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J* = 8,86 Hz, 1 H).

10 Viitteet

- [1] Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1143.
- [2] A. G. King ja J. Meinwald, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1105.
- [3] K. Kaur, M. Jain, R. P. Reddy ja R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3245.
- [4] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile ja L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 687.
- [5] T. Welton, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2071.
- [6] F. Alonso, I. P. Beletskaya ja M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 3079.
- [7] T. E. Mueller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo ja M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3795.
- [8] J. Barluenga, F. Rodriguez and F. J. Fananas, *Chem. Asian J.*, **2009**, 4, 1036.
- [9] A. Corma, A. Leyva-Perez ja M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 1657.
- [10] H. Huang, Y. Zhou ja H. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 897.
- [11] W. A. Herrmann ja B. Cornils, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 1049.
- [12] A. S. K. Hashmi ja G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7896.

- [13] A. S. K. Hashmi, *Aust. J. Chem.*, **2009**, 76, 7.
- [14] Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7817.
- [15] C. C. Mauger ja G. A. Mignani, *Aldrichimica Acta*, **2006**, 39, 17.
- [16] M. Conte, A. F. Carley, C. Heirene, D. J. Willock, P. Johnston, A. A. Herzing, C. J. Kiely ja G. J. Hutchings, *J. Catal.*, **2007**, 250, 231.
- [17] M. So, Y. Liu, C. Ho, K. Lam ja C. Che, *Chemcatchem*, **2011**, 2, 386.
- [18] H. Kitahara ja H. Sakurai, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 442.
- [19] P. Pyykko, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 4412.
- [20] D. J. Gorin ja F. D. Toste, *Nature*, **2007**, 446, 395.
- [21] P. Pyykkö ja J.-P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 276.
- [22] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3180.
- [23] Y. Fukuda, K. Utimoto ja H. Nozaki, *Heterocycles*, **1987**, 25, 297.
- [24] A. Fuerstner ja P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3410.
- [25] L. Ye, W. He ja L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 14, 3236.
- [26] A. C. B. Burtoloso ja C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3355.
- [27] V. R. Ruiz, A. Corma ja M. J. Sabater, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 730.
- [28] S. Li, Z. Li, Y. Yuan, D. Peng, Y. Li, L. Zhang ja Y. Wu, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1130.
- [29] Y. Xiao ja L. Zhang, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4662.
- [30] R. Kinjo, B. Donnadieu ja G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 24, 5560.
- [31] L. Shan, L. Zhengke, P. Dongjie, L. Yajun, Z. Jiangtao, X. Haibo, Y. Yafen, C. Zixian ja W. Yongming, *Chin. J. Chem.*, **2011**, 12, 2695.
- [32] Y. Suzuki, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii ja H. Ohno, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 326.
- [33] S. Bouvet, X. Moreau, V. Coeffard ja C. Greck, *J. Org. Chem.*, **2012**, 78, 427.
- [34] R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner ja F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 598.
- [35] A. Arcadi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli ja E. Rossi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2715.

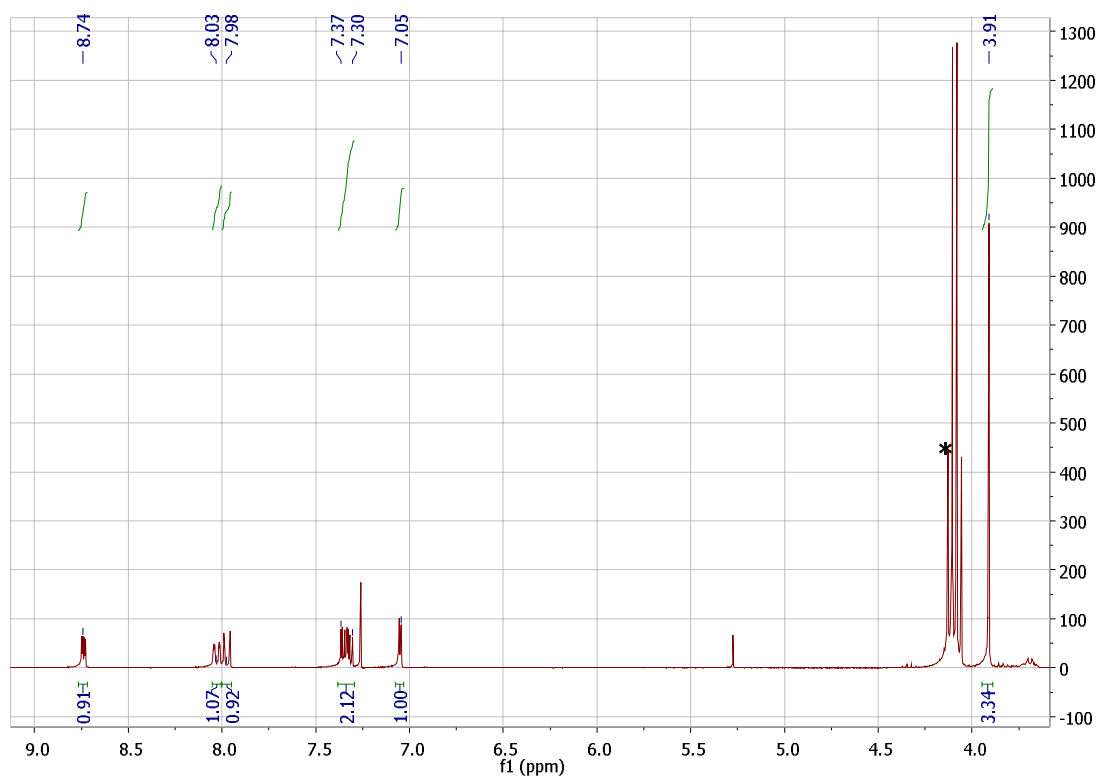
- [36] J. T. Binder ja S. F. Kirsch, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2151.
- [37] M. Egi, K. Azechi ja S. Akai, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5002.
- [38] Y. Lu, X. Fu, H. Chen, X. Du, X. Jia ja Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 129.
- [39] A. S. Demir, M. Emrullahoglu ja K. Buran, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 8032.
- [40] A. Saito, T. Konishi ja Y. Hanzawa, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 372.
- [41] E. Benedetti, G. Lemiere, L. Chapellet, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J. Goddard ja L. Fensterbank, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4396.
- [42] M. Egi, K. Azechi ja S. Akai, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 2-3, 287.
- [43] X. Du, X. Xie ja Y. Liu, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 510.
- [44] S. Ngwerume ja J. E. Camp, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 1857.
- [45] S. Ngwerume ja J. E. Camp, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 6271.
- [46] Y. Zhang ja J. Zhang, *Synlett*, **2012**, 23, 1389.
- [47] M. Zhang ja J. Zhang, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 6399.
- [48] Z. Yan, Y. Xiao ja L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 8624.
- [49] N. Morita ja N. Krause, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4121.
- [50] N. Kern, A. Blanc, J. Weibel ja P. Pale, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6665.
- [51] N. Kern, A. Blanc, S. Miaskiewicz, M. Robinette, J. Weibel ja P. Pale, *J. Org. Chem.*, **2012**, 9, 4323.
- [52] D. Monge, K. L. Jensen, P. T. Franke, L. Lykke ja K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9478.
- [53] Y. C. Zhang, D. P. Furkert, S. M. Gueret, F. Lombard ja M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 38, 4896.
- [54] X. Q. Han ja R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1747.
- [55] J. L. Zhang, C. G. Yang ja C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1798.
- [56] W. E. Brenzovich Jr., D. Benitez, A. D. Lackner, H. P. Shunatona, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III ja F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 5519.
- [57] H. Sakurai, I. Kamiya ja H. Kitahara, *Pure Appl. Chem.*, **2010**, 11, 2005.
- [58] H. Kitahara ja H. Sakurai, *Chem. Lett.*, **2012**, 10, 1328.

- [59] O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang ja F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 42, 9919.
- [60] P. Mukherjee ja R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1334.
- [61] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel ja A. Fuerstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 37, 15331.
- [62] J. Han, B. Xu ja G. B. Hammond, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3450.
- [63] H. Yeom, E. So ja S. Shin, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 6, 1764.
- [64] A. Simonneau, P. Garcia, J. Goddard, V. Mouries-Mansuy, M. Malacria ja L. Fensterbank, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 1379.
- [65] A. K. Mourad, J. Leutzow ja C. Czekelius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 11149.
- [66] C. A. Sperger ja A. Fiksdahl, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4542.
- [67] A. Arcadi, G. Bianchi ja F. Marinelli, *Synthesis*, **2004**, 4, 610.
- [68] M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi ja F. Marinelli, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2265.
- [69] D. Ye, J. Wang, X. Zhang, Y. Zhou, X. Ding, E. Feng, H. Sun, G. Liu, H. Jiang ja H. Liu, *Green Chem.*, **2009**, 11, 1201.
- [70] Y. Yamane, X. Liu, A. Hamasaki, T. Ishida, M. Haruta, T. Yokoyama ja M. Tokunaga, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5162.
- [71] I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta ja Y. Yamamoto, *Chem. Asian J.*, **2008**, 3, 285.
- [72] P. Kothandaraman, W. Rao, S. J. Foo ja P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 27, 4619.
- [73] P. Kothandaraman, S. R. Mothe, S. S. M. Toh ja P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7633.
- [74] X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu ja G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 5, 942.
- [75] J. P. Brand, C. Chevalley ja J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 565.
- [76] A. La-Venia, S. A. Testero, M. P. Mischne ja E. G. Mata, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 13, 2514.
- [77] A. Wetzel ja F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 32, 7354.
- [78] N. T. Patil, V. Singh, A. Konala ja A. K. Mutyala, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1493.

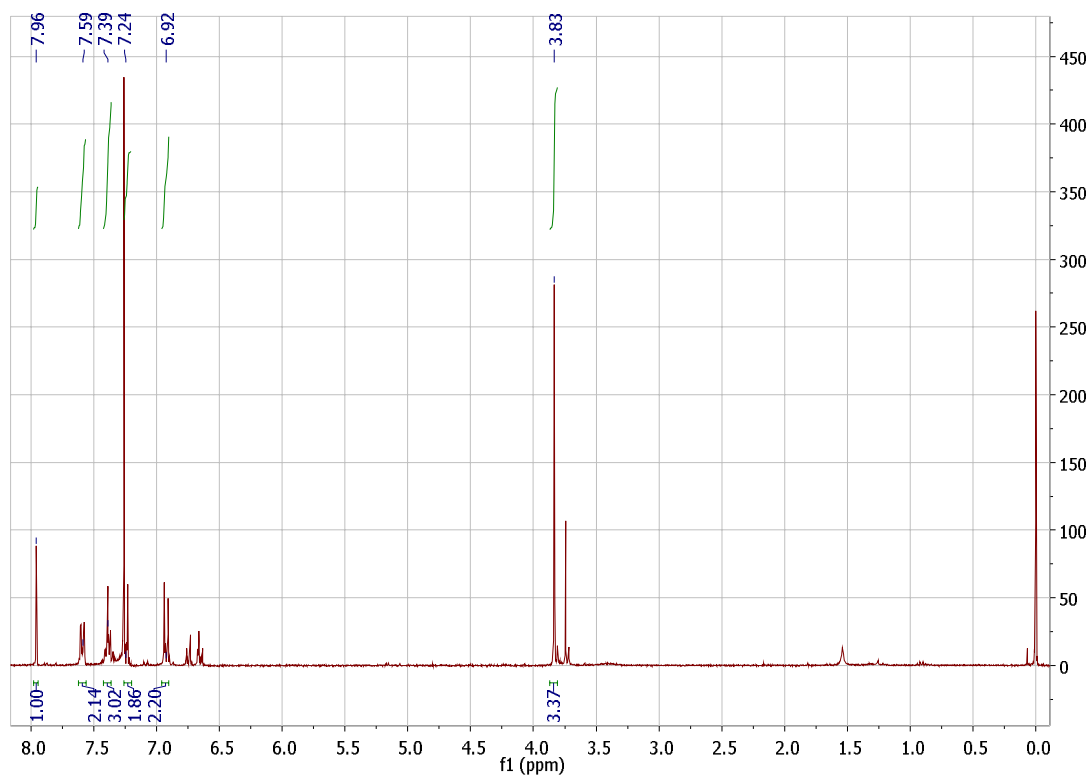
- [79] Y. Wang, L. Ye ja L. Zhang, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7815.
- [80] P. Kothandaraman, C. Huang, D. Susanti, W. Rao ja P. W. H. Chan, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 36, 10081.
- [81] M. Murai, S. Kitabata, K. Okamoto ja K. Ohe, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 7622.
- [82] I. V. Seregin ja V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12050.
- [83] G. Abbiati, A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, E. Pietropaolo ja E. Rossi, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 7801.
- [84] M. Xu, Q. Hou, S. Wang, H. Wang ja Z. Yao, *Synthesis*, **2011**, 4, 626.
- [85] K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii ja H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 2-3, 368.
- [86] K. Hirano, Y. Inaba, N. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, N. Fujii ja H. Ohno, *J. Org. Chem.*, **2011**, 5, 1212.
- [87] K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii ja H. Ohno, *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 9068.
- [88] G. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli ja E. Rossi, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6959.
- [89] J. Barluenga, M. A. Fernandez-Rodriguez, P. Garcia-Garcia ja E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 2764.
- [90] H. Wei, Y. Wang, B. Yue ja P. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 14-15, 2450.
- [91] N. Gouault, M. Le Roch, A. Cheignon, P. Uriac ja M. David, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4371.
- [92] N. Gouault, M. Le Roch, G. de Campos Pinto ja M. David, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 29, 5541.
- [93] F. J. Fananas, T. Arto, A. Mendoza ja F. Rodriguez, *Org. Lett.*, **2011**, 16, 4184.
- [94] H. Wu, C. Yang, L. Hwang ja M. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 33, 6640.
- [95] J. Huang, X. Huang ja B. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2697.
- [96] A. Arcadi, M. Chiarini, S. Di Giuseppe ja F. Marinelli, *Synlett*, **2003**, 2, 203.
- [97] H. Waldmann, G. V. Karunakar ja K. Kumar, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2159.
- [98] X. Liu, P. Ding, J. Huang ja C. Che, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2645.

- [99] X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu ja G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8690.
- [100] P. Kothandaraman, S. J. Foo ja P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5947.
- [101] Z. Huo, I. D. Gridnev ja Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1266.
- [102] N. T. Patil, V. S. Raut, V. S. Shinde, G. Gayatri ja G. N. Sastry, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5530.
- [103] Y. D. Wang, D. H. Boschelli, S. Johnson ja E. Honores, *Tetrahedron*, 2004, *13*, 2937.
- [104] R. Bujok, A. Kwast, P. Cmoch ja Z. Wróbel, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 698.
- [105] V. V. Pagar, A. M. Jadhav ja R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20728.
- [106] Z. Huo ja Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3651.
- [107] T. Enomoto, A. Girard, Y. Yasui ja Y. Takemoto, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 9158.
- [108] Z. Zhang ja M. Shi, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7725.
- [109] N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, P. V. K. Raju ja B. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *10*, 1999.
- [110] G. Liu, Y. Zhou, D. Lin, J. Wang, L. Zhang, H. Jiang ja H. Liu, *ACS Comb. Sci.*, **2011**, *3*, 209.
- [111] N. T. Patil, P. G. V. V. Lakshmi ja V. Singh, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *24*, 4719.
- [112] T. Bhattacharya, T. K. Sarma ja S. Samanta, *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, *2*, 2216.
- [113] N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, B. Gajula, B. Sridhar, G. R. Pottireddygaru ja T. P. Rao, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5963.
- [114] E. Feng, Y. Zhou, D. Zhang, L. Zhang, H. Sun, H. Jiang ja H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2010**, *10*, 3274.
- [115] N. T. Patil, P. G. V. V. Lakshmi, B. Sridhar, S. Patra, M. P. Bhadra ja C. R. Patra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *9*, 1790.
- [116] H. Liu, X. Li, Z. Chen ja W. Hu, *J. Org. Chem.*, 2012, *11*, 5184.
- [117] H. Ito, T. Harada, H. Ohmiya ja M. Sawamura, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 951.
- [118] H. Ito, Y. Makida, A. Ochida, H. Ohmiya ja M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5051.

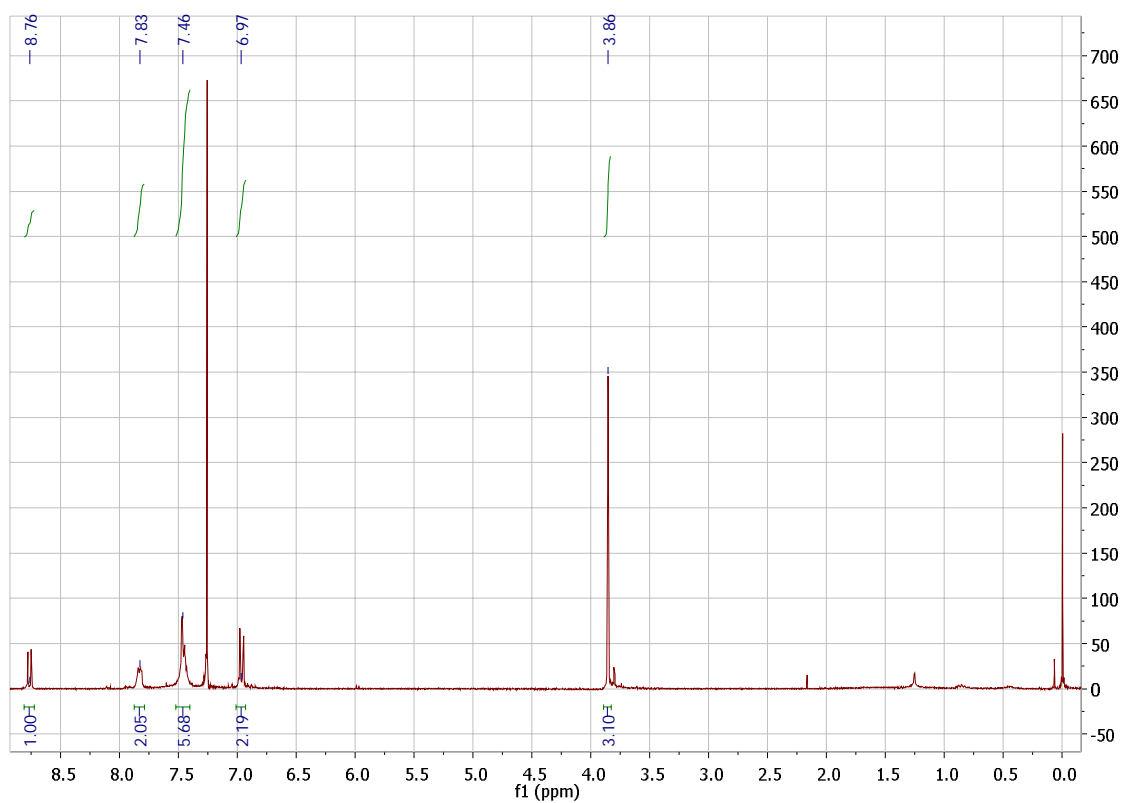
- [119] X. Du, S. Yang, J. Yang ja Y. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *18*, 4981.
- [120] L. Zhang, D. Ye, Y. Zhou, G. Liu, E. Feng, H. Jiang ja H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3671.
- [121] Y. Zhou, J. Li, X. Ji, W. Zhou, X. Zhang, W. Qian, H. Jiang ja H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2011**, *5*, 1239.
- [122] J. J. Hirner, Y. Shi ja S. A. Blum, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 603.
- [123] C. L. Bracey, P. R. Ellis ja G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2231.
- [124] C. C. J. Loh ja D. Enders, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10212.
- [125] M. N. Hopkinson, A. D. Gee ja V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 8248.
- [126] S. A. Yamashkin ja E. A. Oreshkina, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2006**, *42*, 701.
- [127] Y. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2405.
- [128] T. Eicher, S. Hauptmann ja A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, 2. painos, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004, p. 310-380.
- [129] V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Mendez ja C. M. M. Gomez, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 141.
- [130] S. Atechian, N. Nock, R. D. Norcross, H. Ratni, A. W. Thomas, J. Verron ja R. Masciadri, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2811.
- [131] I. N. Lykakis, C. Efe, C. Gryparis ja M. Stratakis, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *12*, 2334.
- [132] M. J. Sandelier ja P. DeShong, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3209.
- [133] R. S. Ramon, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. Porta, A. D'Alfonso, G. Zanoni ja S. P. Nolan, *Organometallics*, **2010**, *29*, 3665.



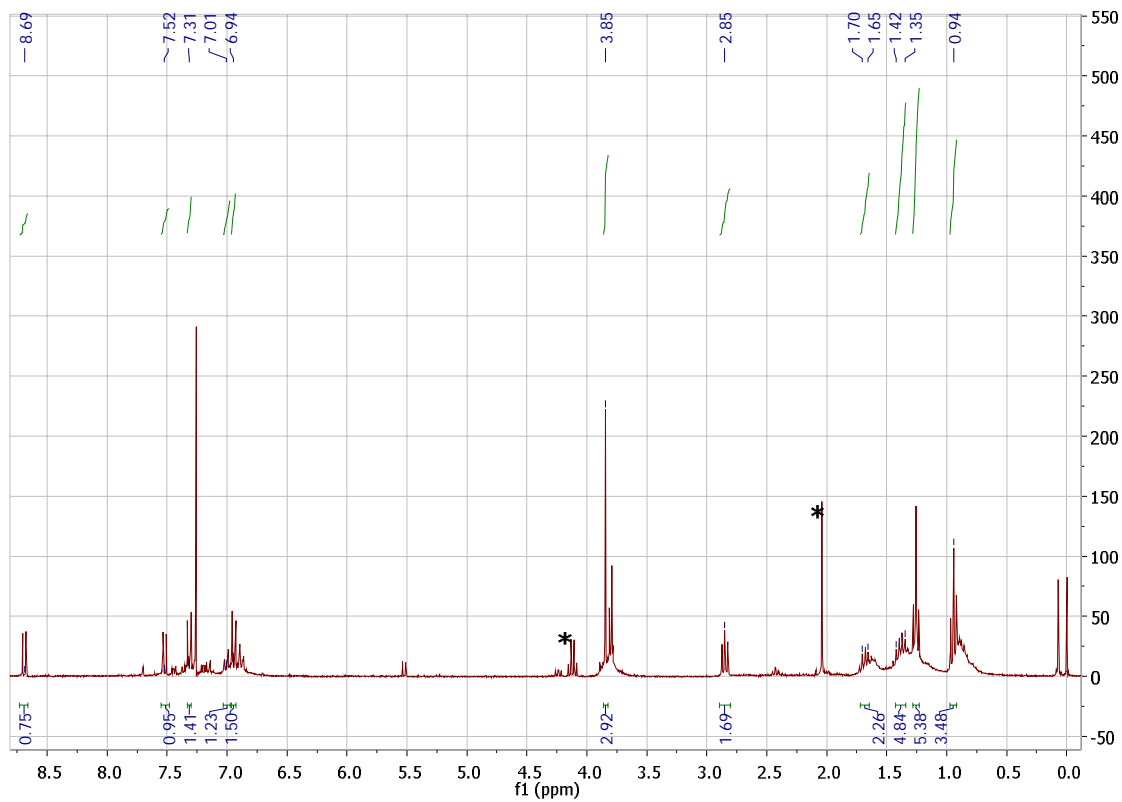
Liite 1. Yhdisteen **199** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkitty epäpuhtaus etyyliasetaatti (4,12 ppm).



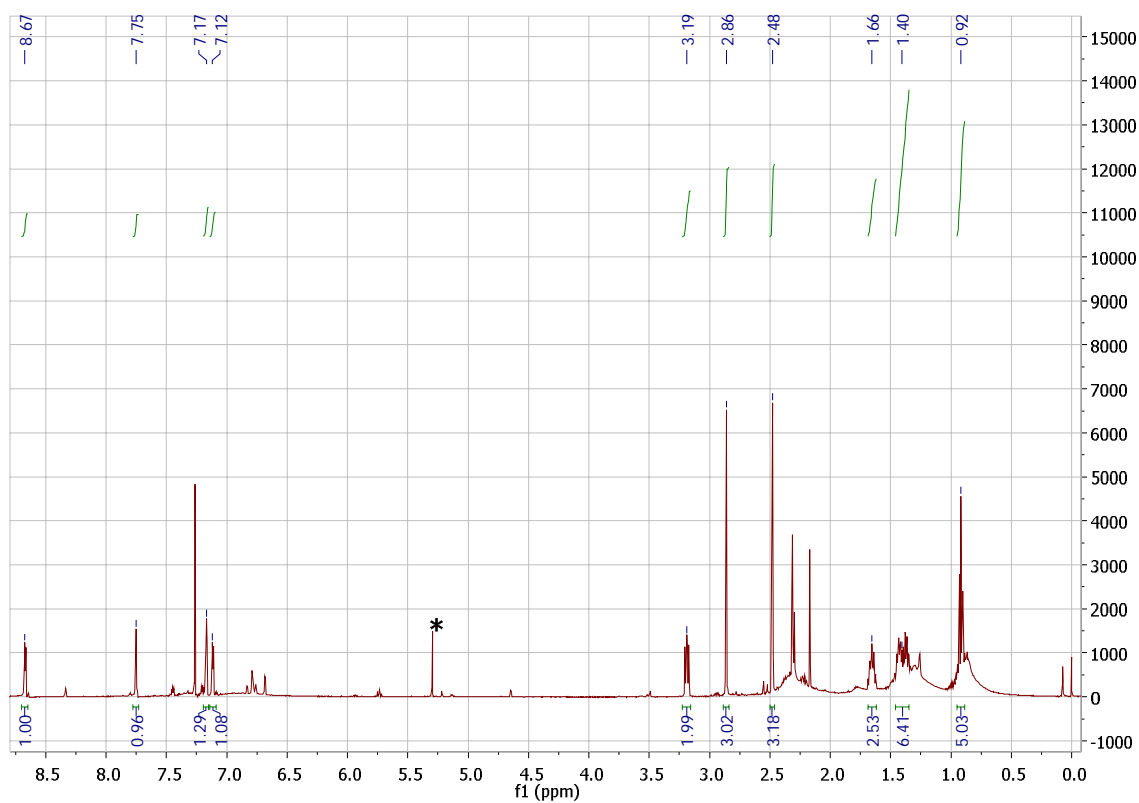
Liite 2. Yhdisteen **203** ^1H -NMR-spektri.



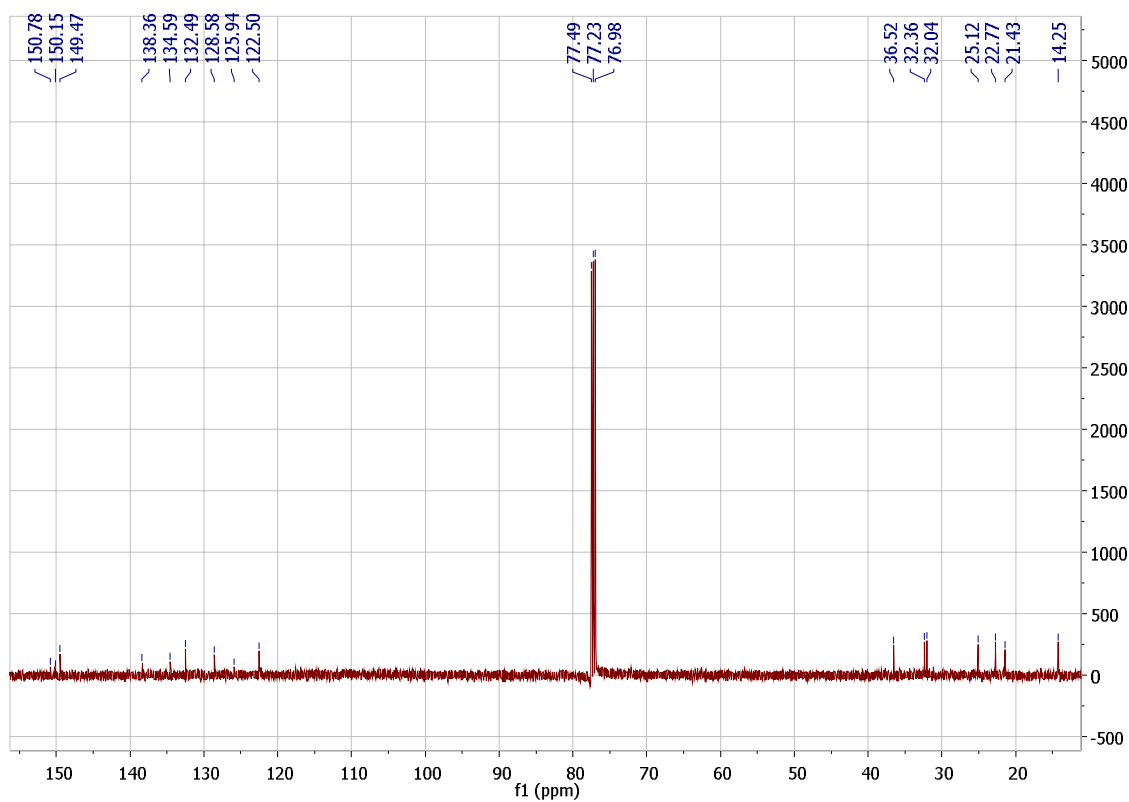
Liite 3. Yhdisteen **204** ^1H -NMR-spektri.



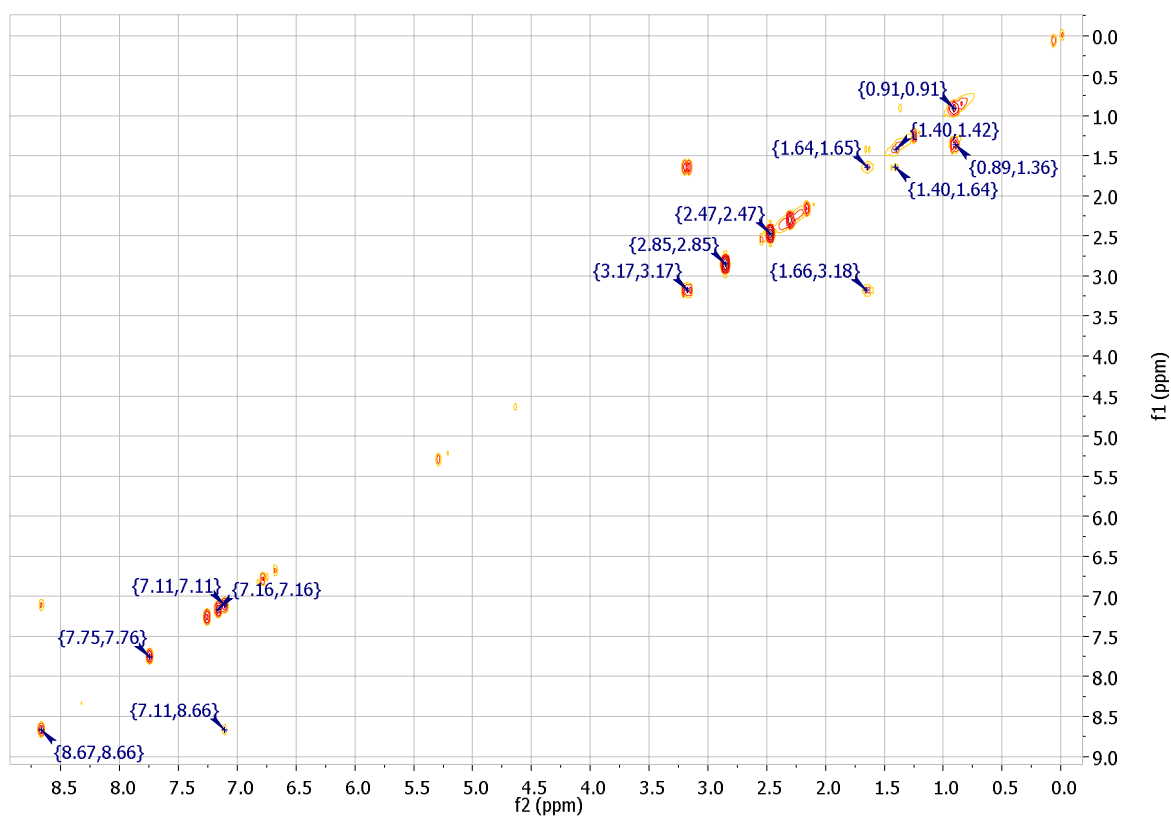
Liite 4. Yhdisteen **206** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkitty epäpuhtaus etyyliasetaatti (4,12 ppm ja 2,05 ppm).



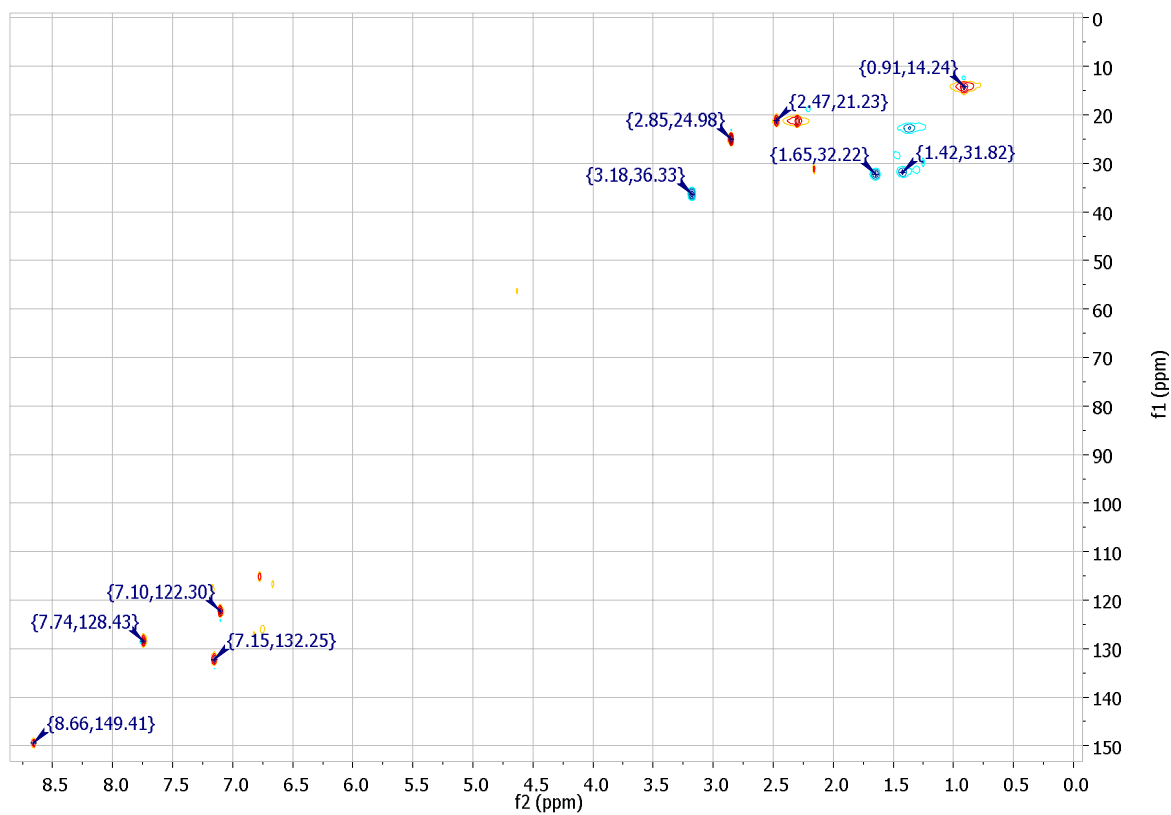
Liite 5. Yhdisteen **208** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkitty epäpuhtaus dikloorimetaani (5,30 ppm).



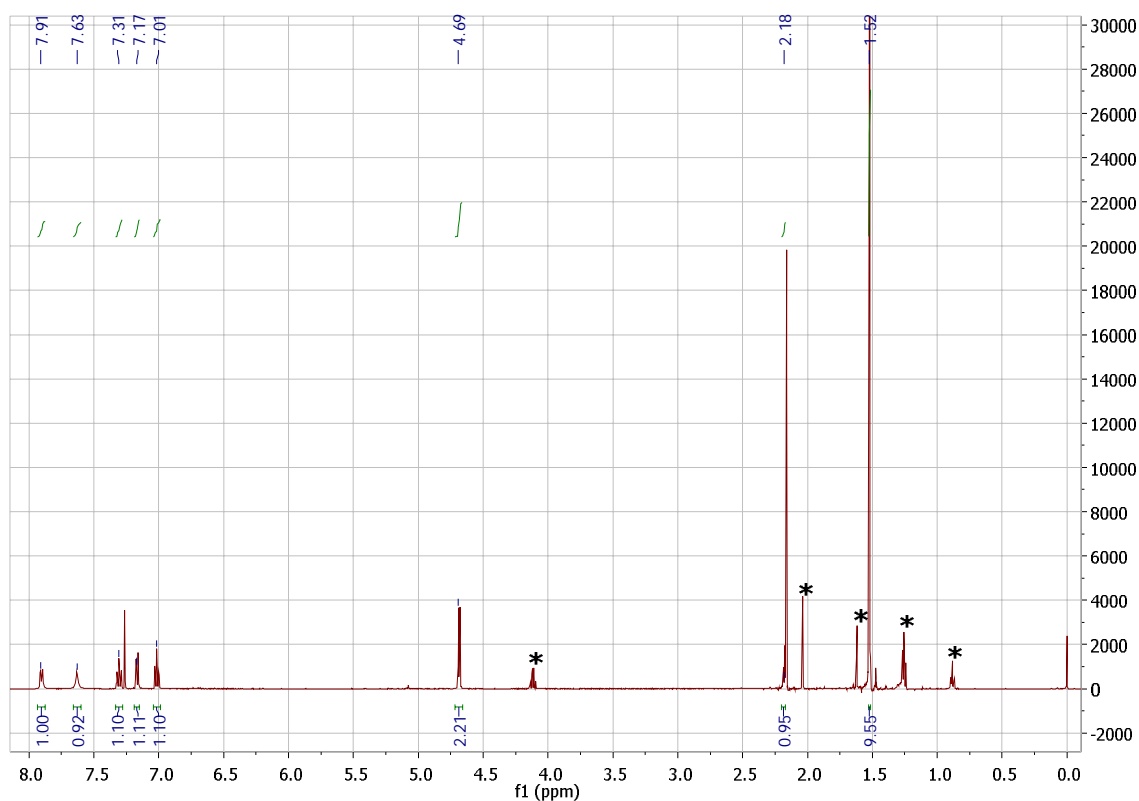
Liite 6. Yhdisteen **208** ^{13}C -NMR-spektri.



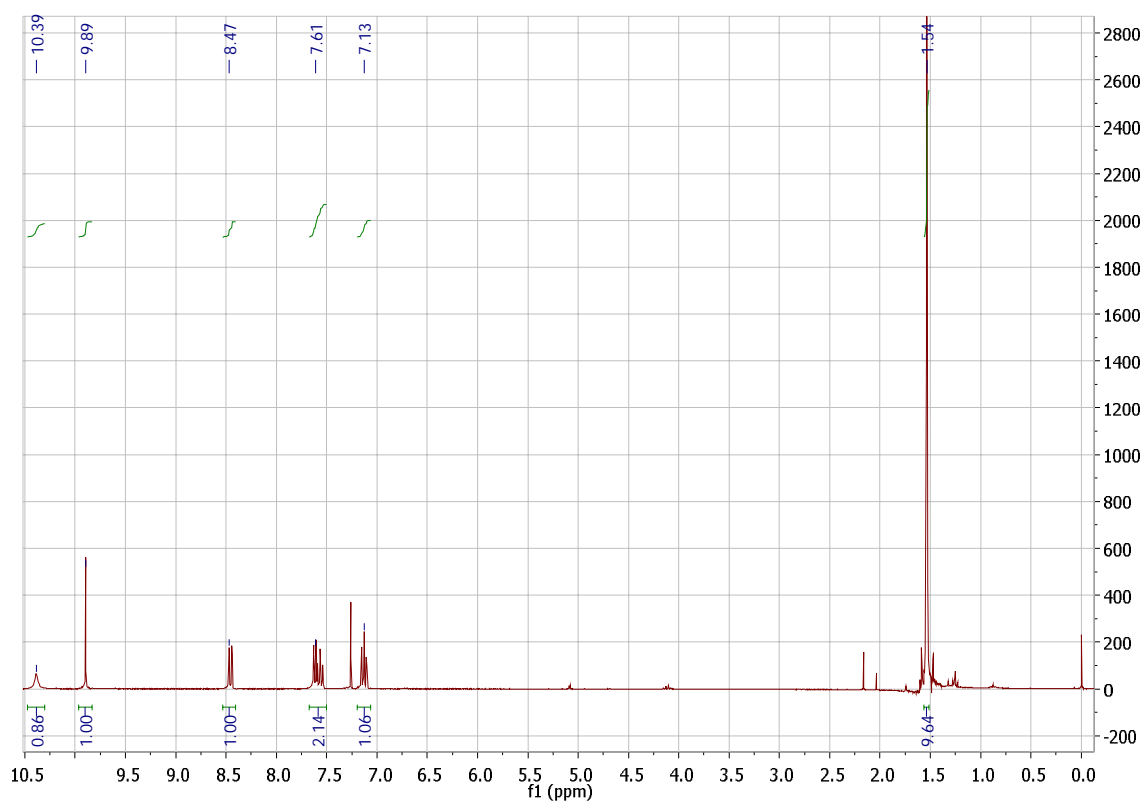
Liite 7. Yhdisteen **208** COSY-spektri.



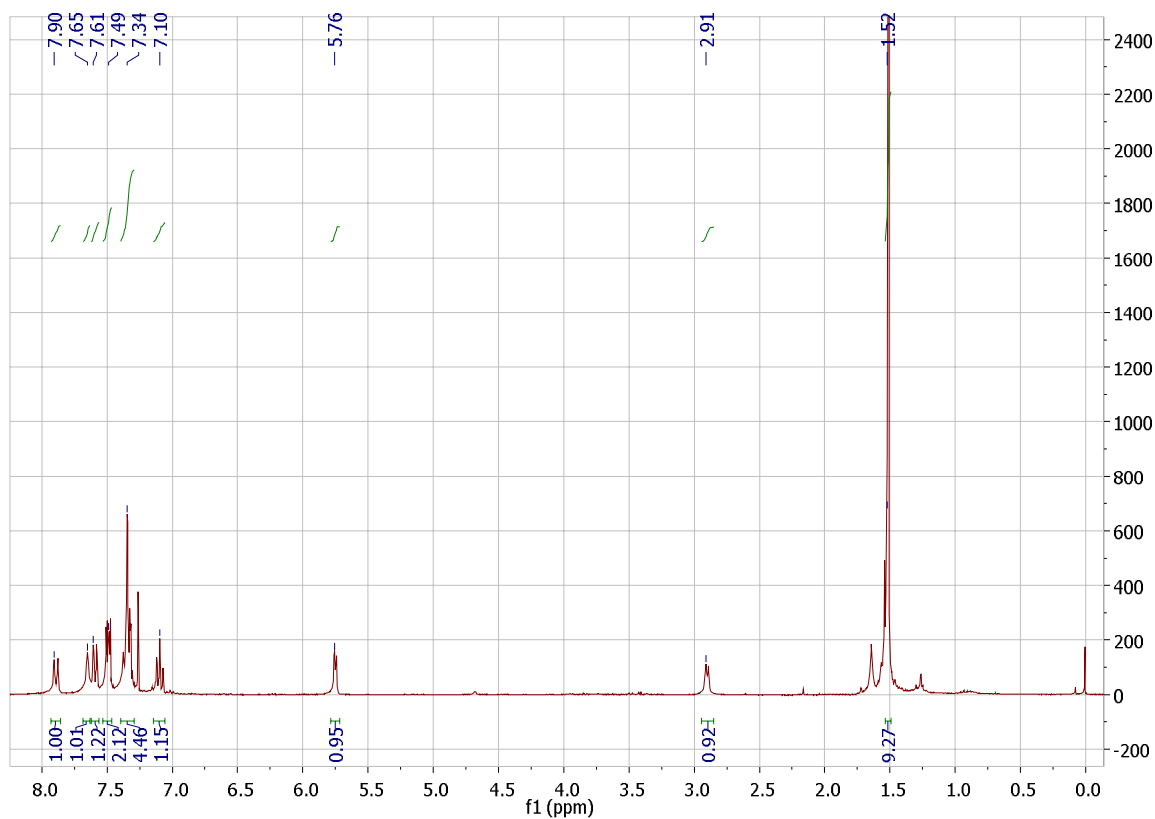
Liite 8. Yhdisteen **208** HSQC-spektri.



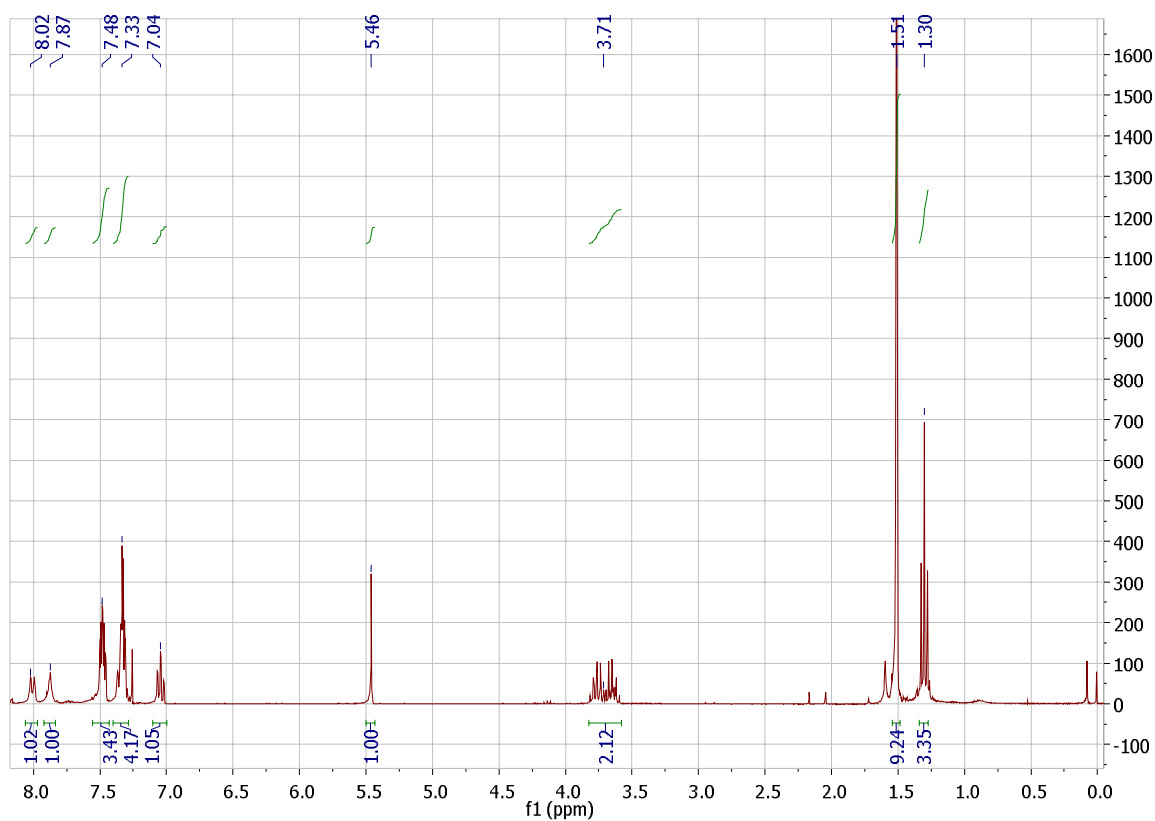
Liite 9. Yhdisteen **211** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkityt epäpuhtaudet etyyliasetaatti (4,12 ppm ja 2,05 ppm), vesi (1,56 ppm) ja heksaani (1,26 ppm ja 0,88 ppm).



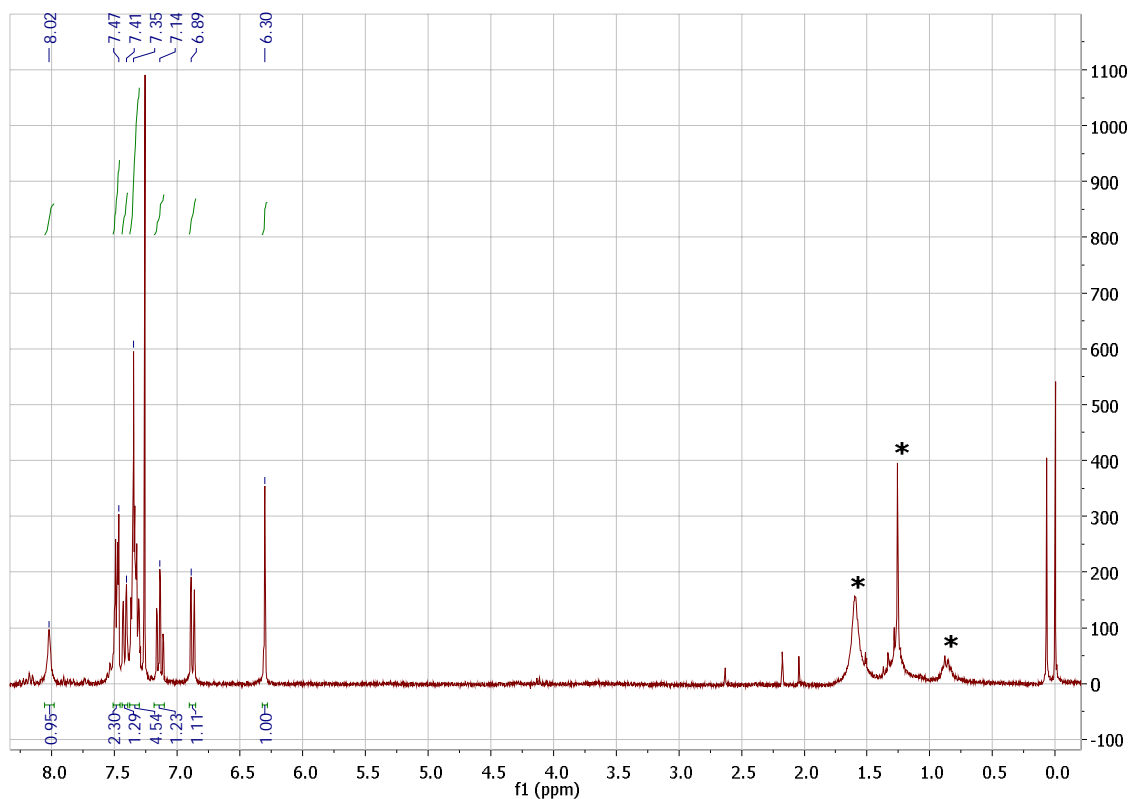
Liite 10. Yhdisteen **212** ^1H -NMR-spektri.



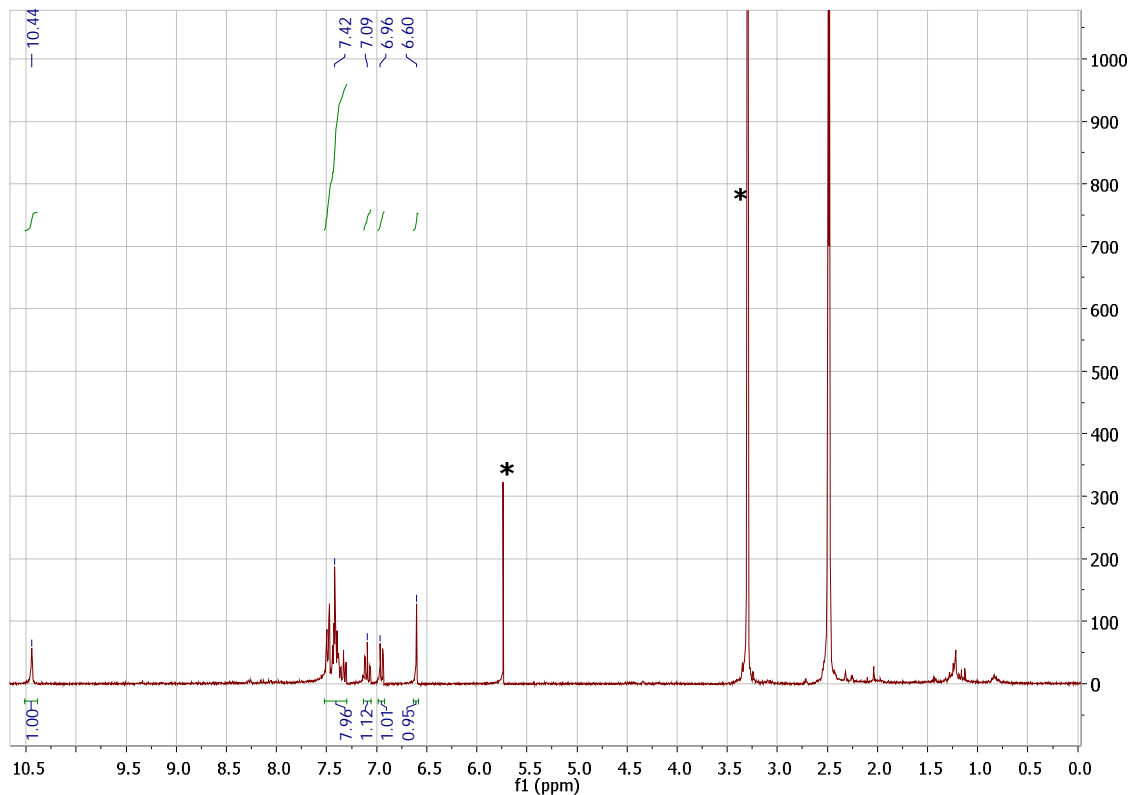
Liite 11. Yhdisteen **214** ^1H -NMR-spektri.



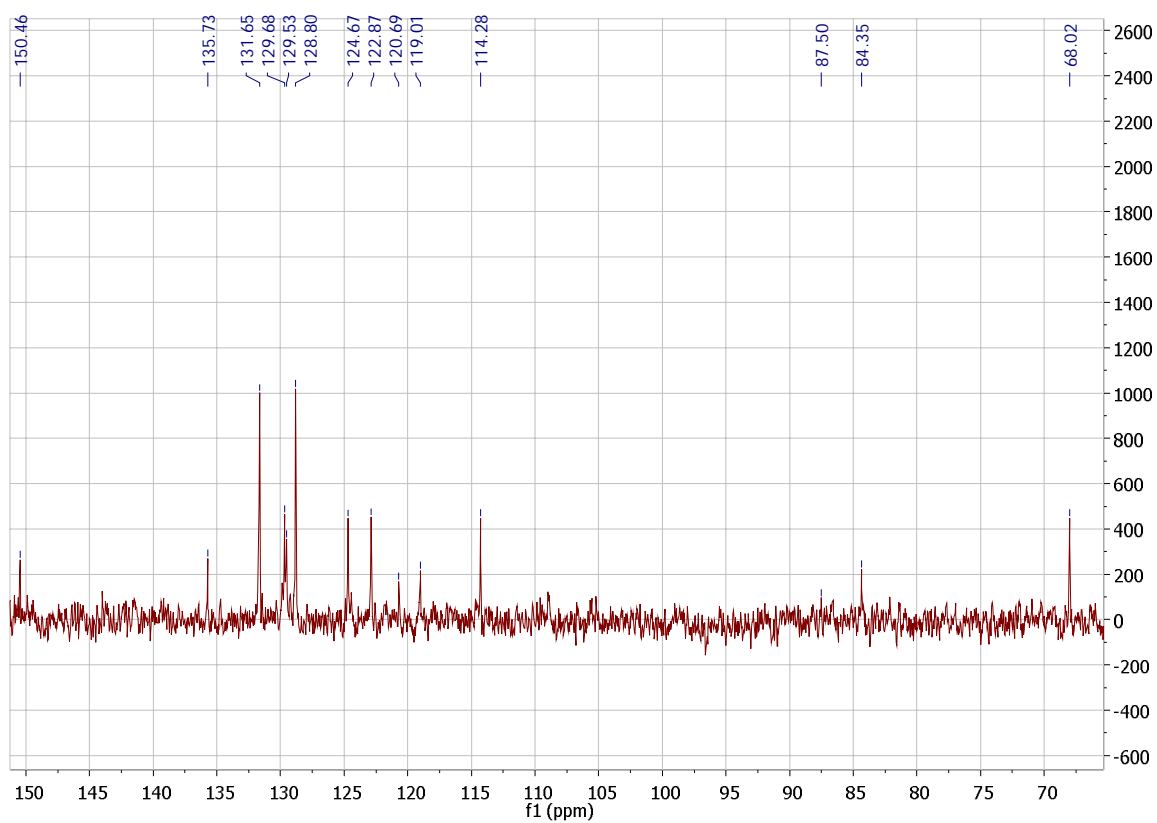
Liite 12. Yhdisteen **215** ^1H -NMR-spektri.



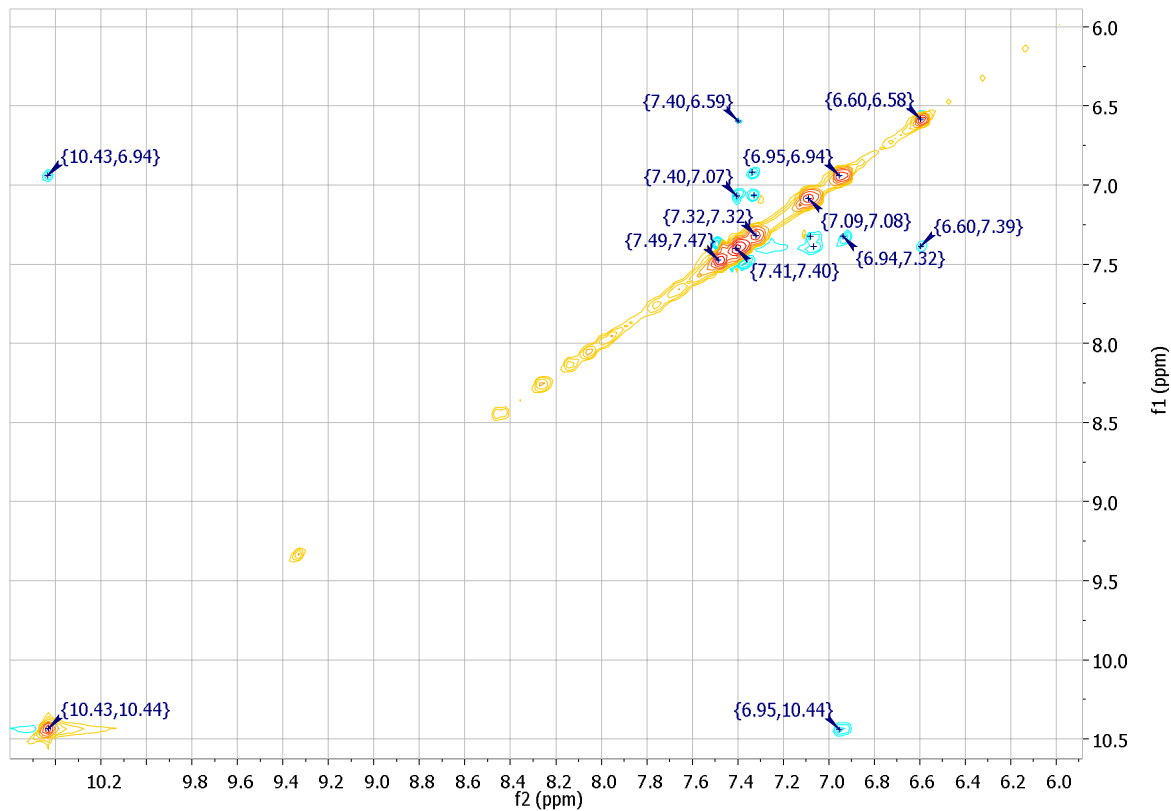
Liite 13. Yhdisteen **216** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkityt epäpuhtaudet vesi (1,56 ppm) ja heksaani (1,26 ppm ja 0,88 ppm).



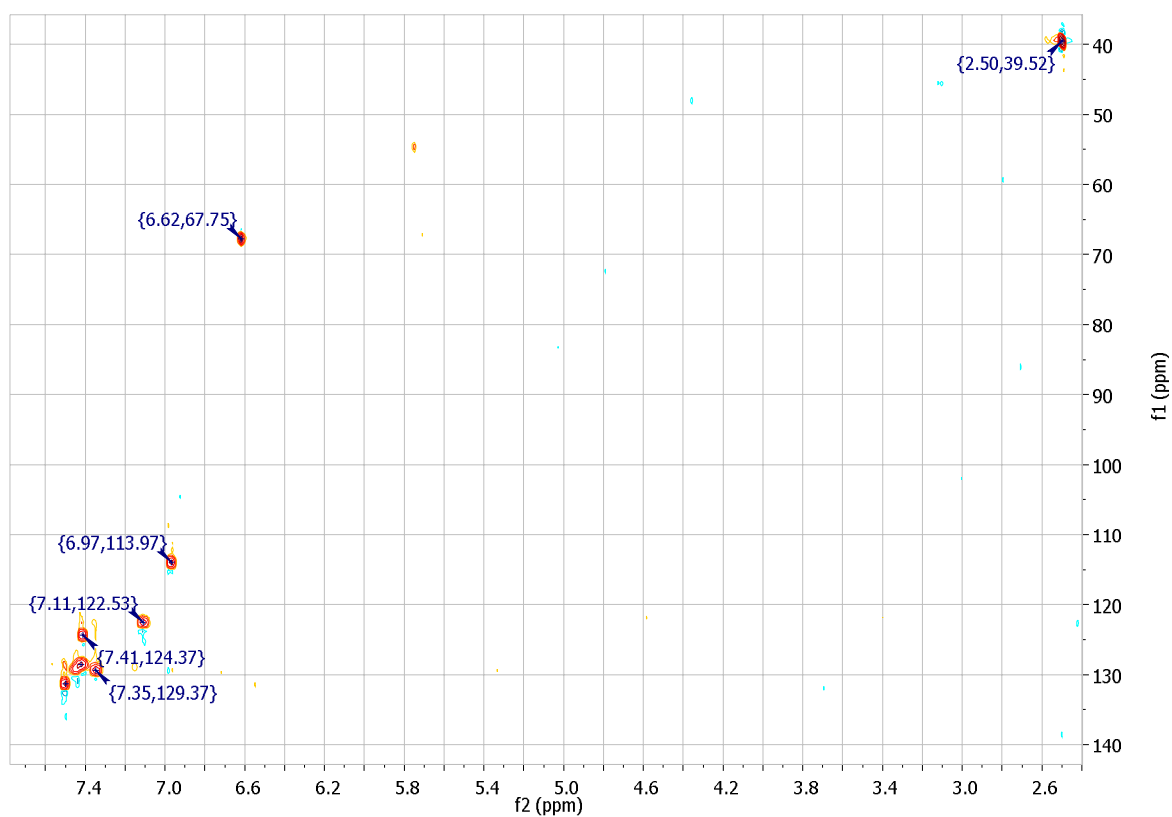
Liite 14. Yhdisteen **216** ^1H -NMR-spektri (d_6 -DMSO). Tähdellä merkityt epäpuhtaudet dikloorimetaani (5,76 ppm) ja vesi (3,33 ppm).



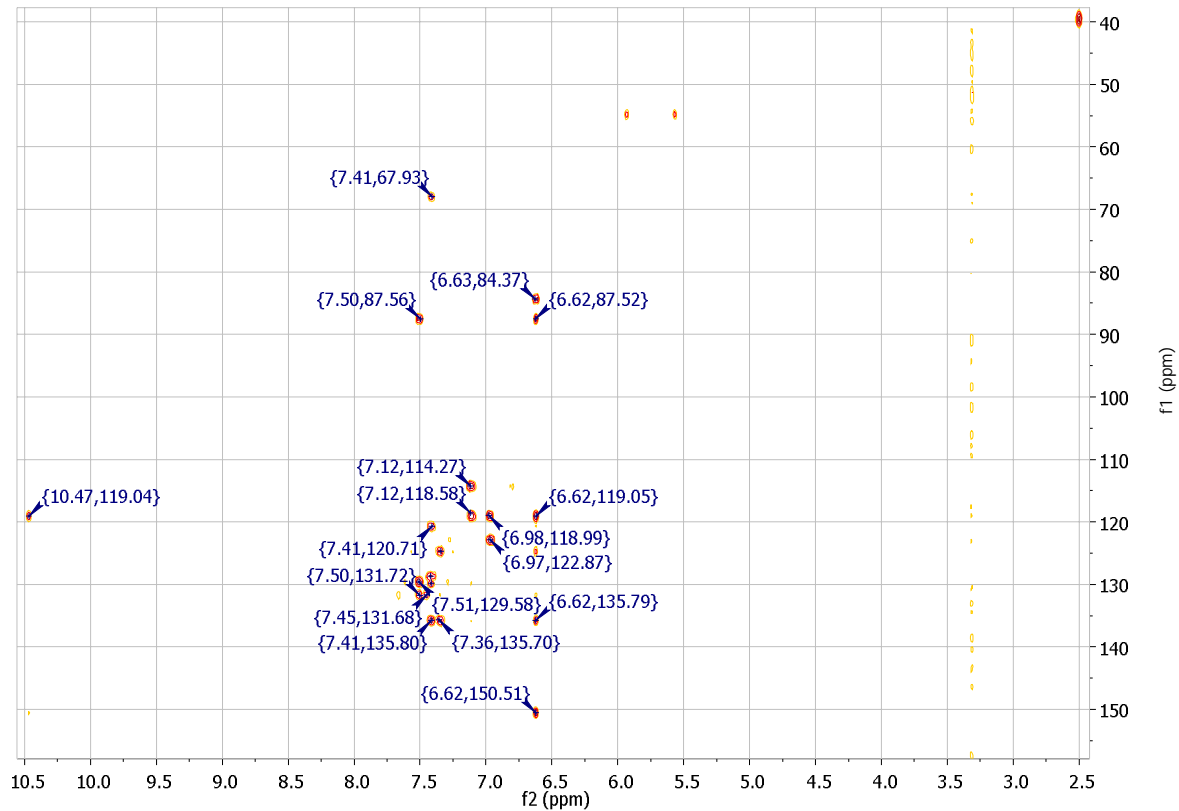
Liite 15. Yhdisteen **216** ^{13}C -NMR-spektri (d_6 -DMSO).



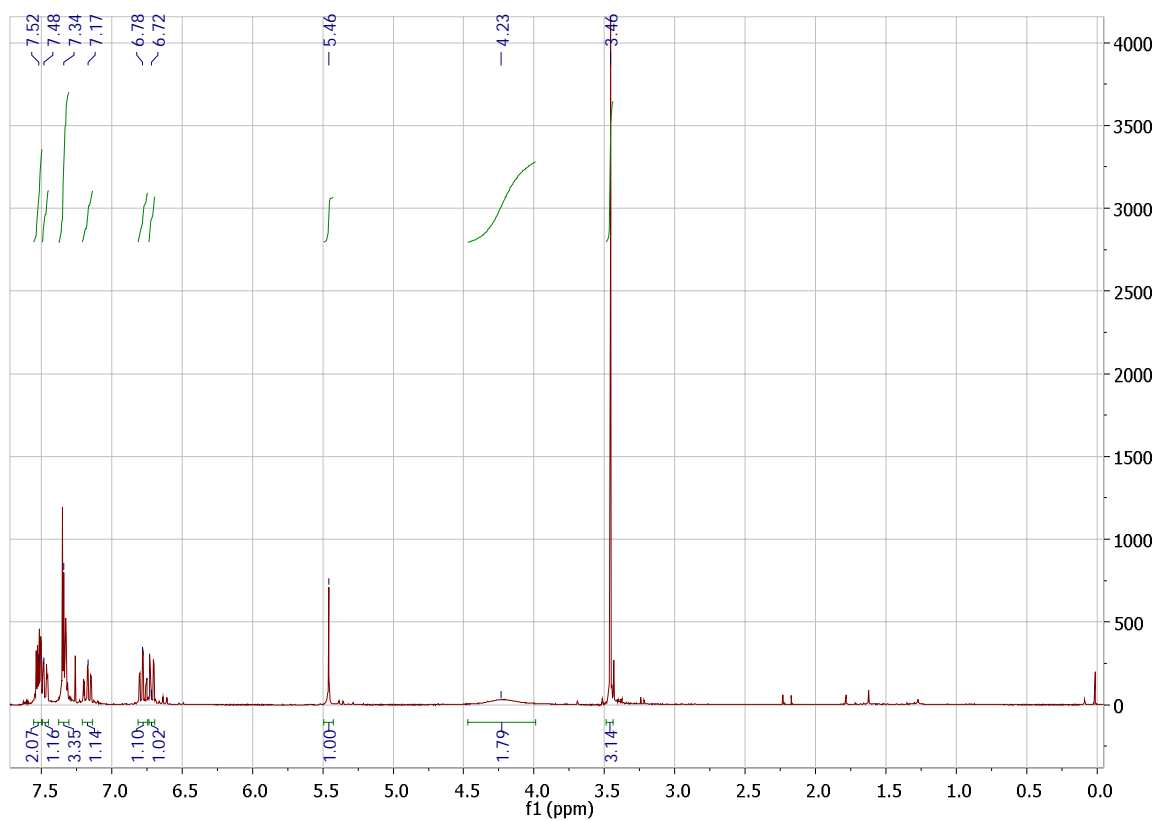
Liite 16. Yhdisteen **216** NOESY-spektri (d_6 -DMSO).



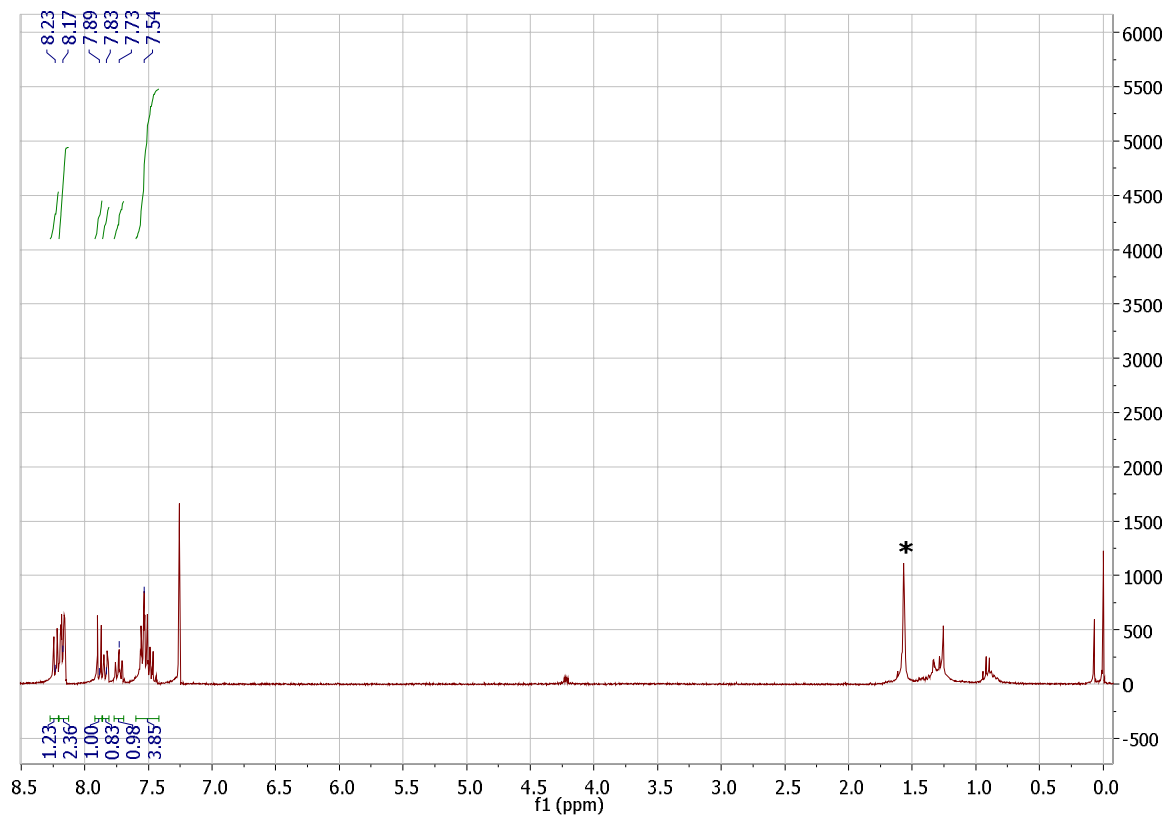
Liite 17. Yhdisteen **216** HSQC-spektri (d_6 -DMSO).



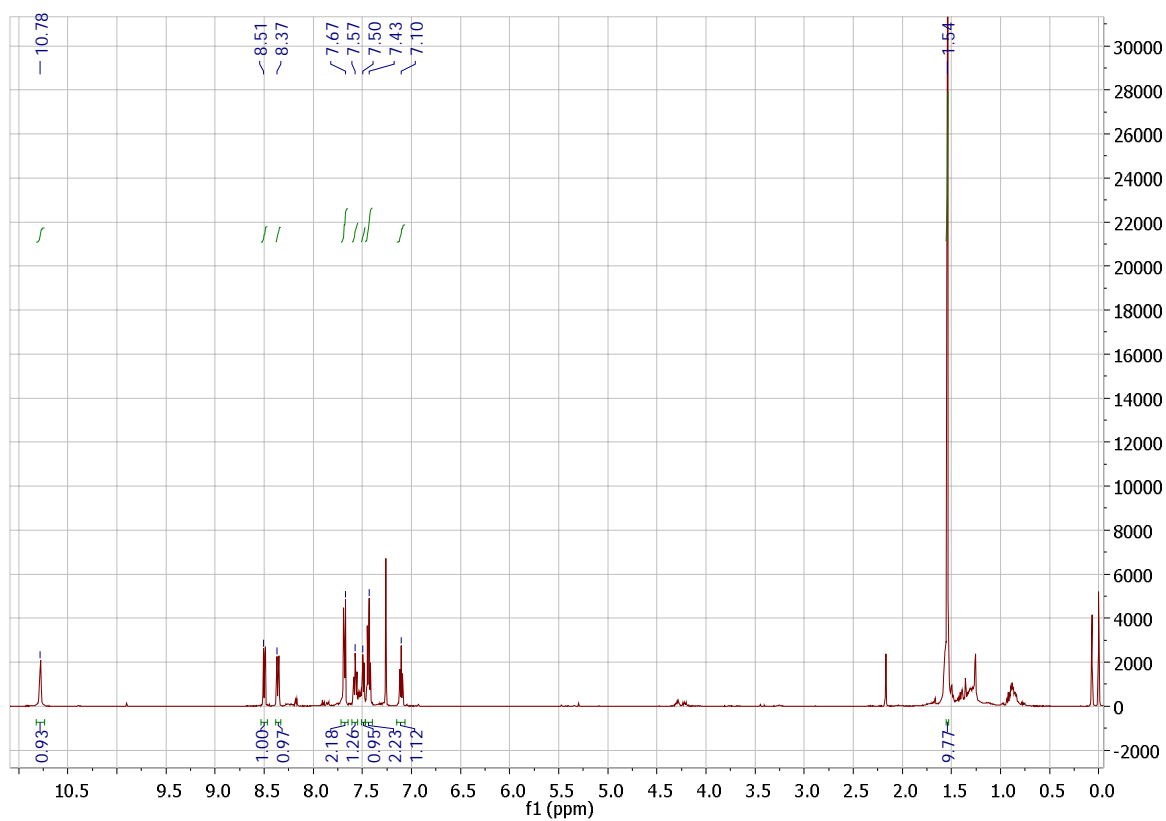
Liite 18. Yhdisteen **216** HMBC-spektri (d_6 -DMSO).



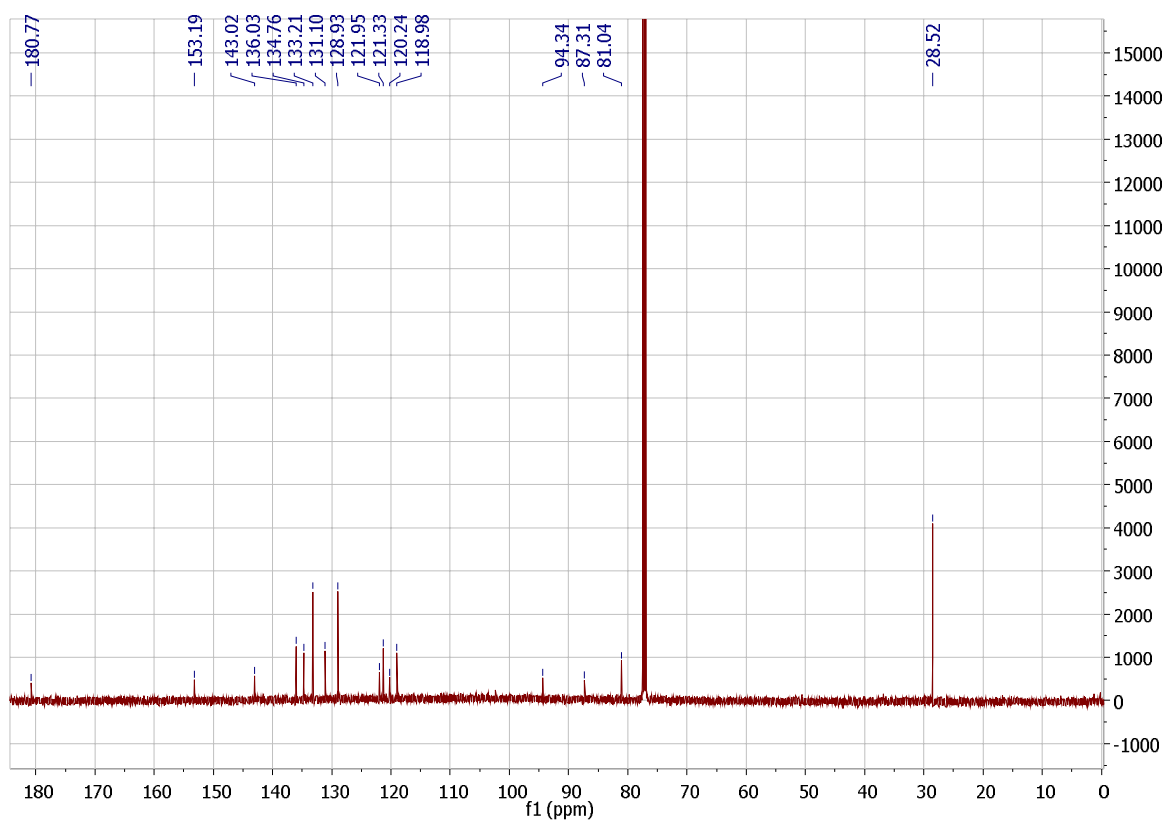
Liite 19. Yhdisteen **217** ^1H -NMR-spektri.



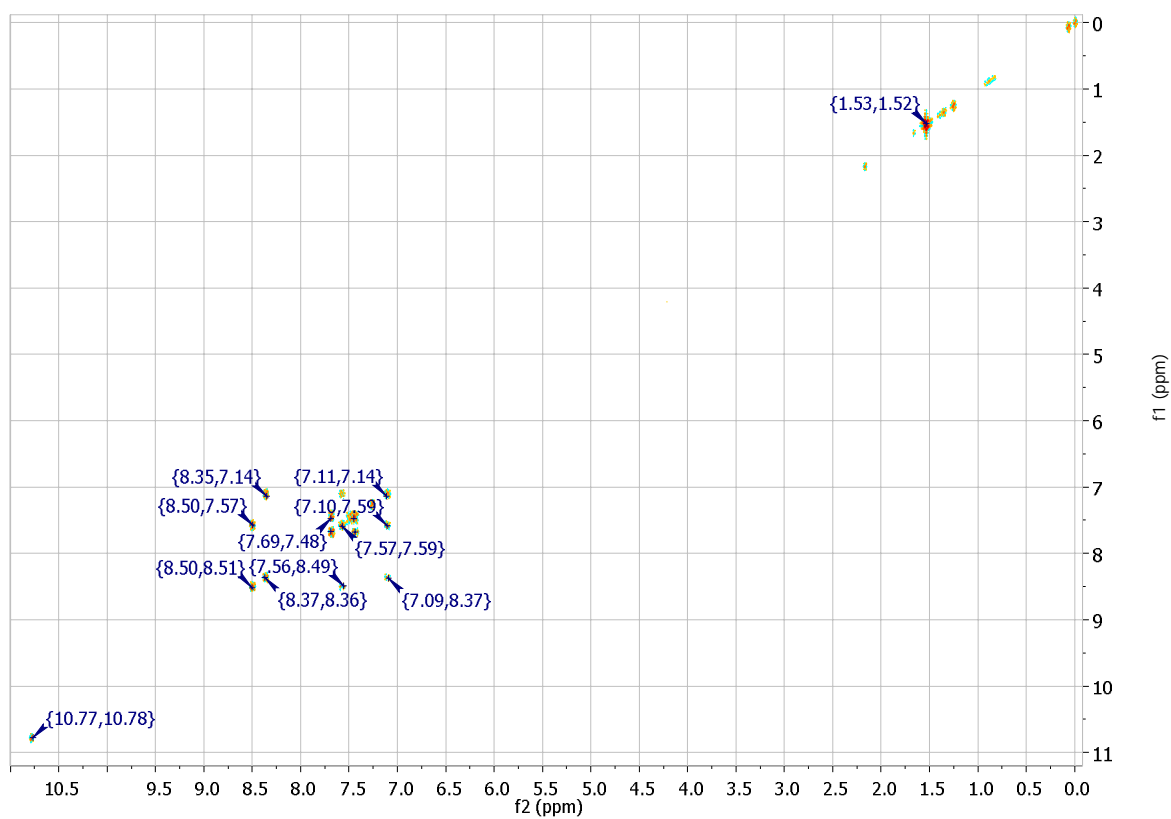
Liite 20. Yhdisteen **219** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkitty epäpuhtaus vesi (1,56 ppm).



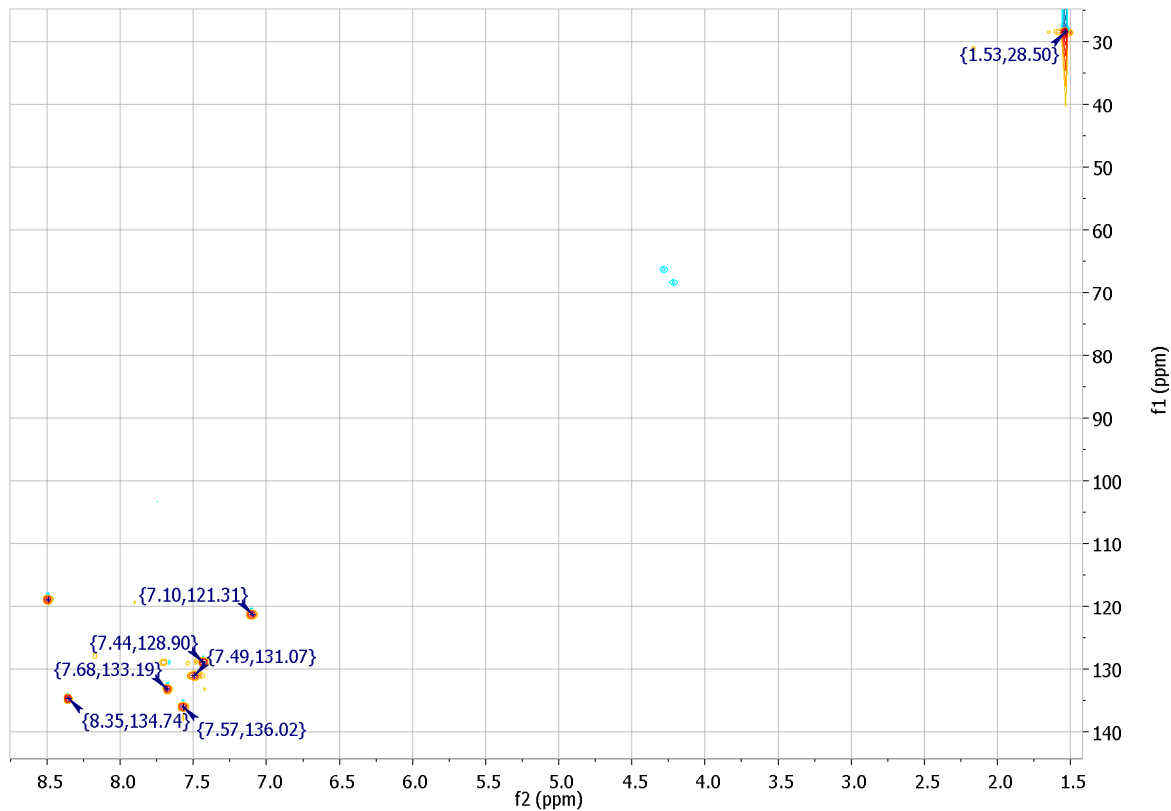
Liite 21. Yhdisteen **220** ¹H-NMR-spektri.



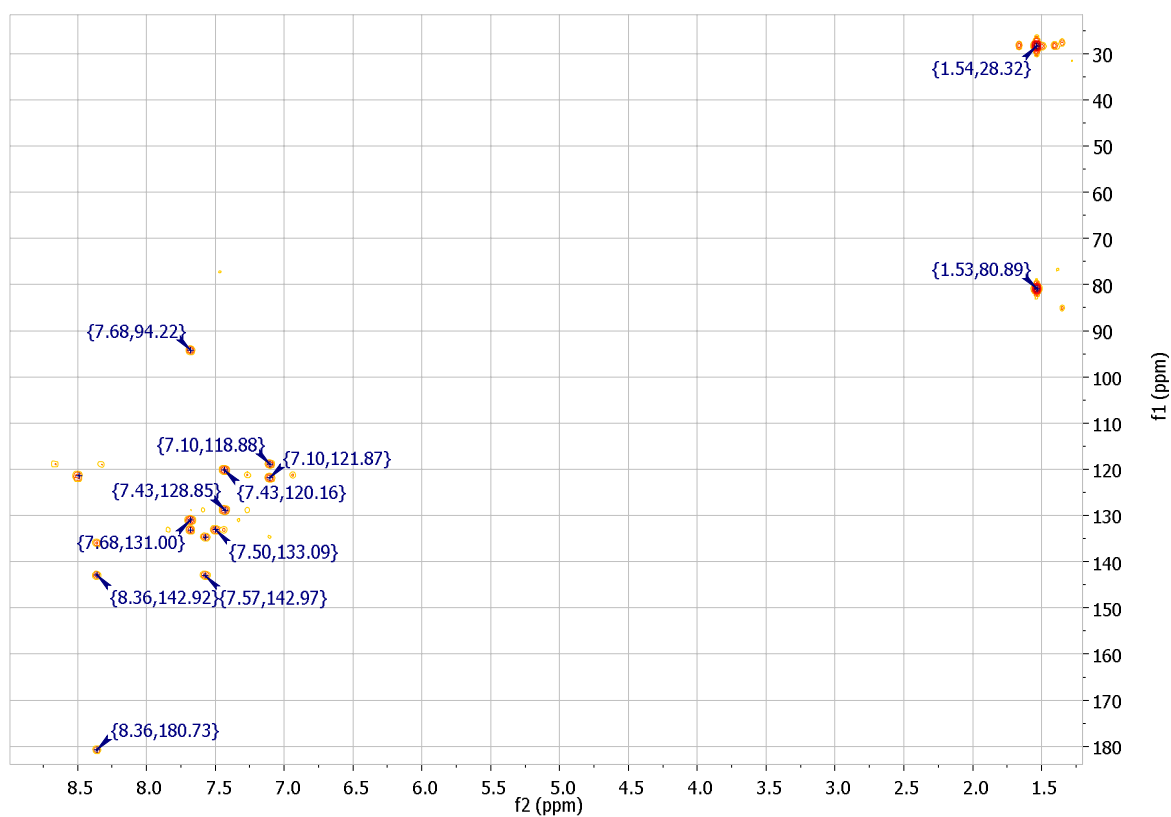
Liite 22. Yhdisteen **220** ¹³C-NMR-spektri.



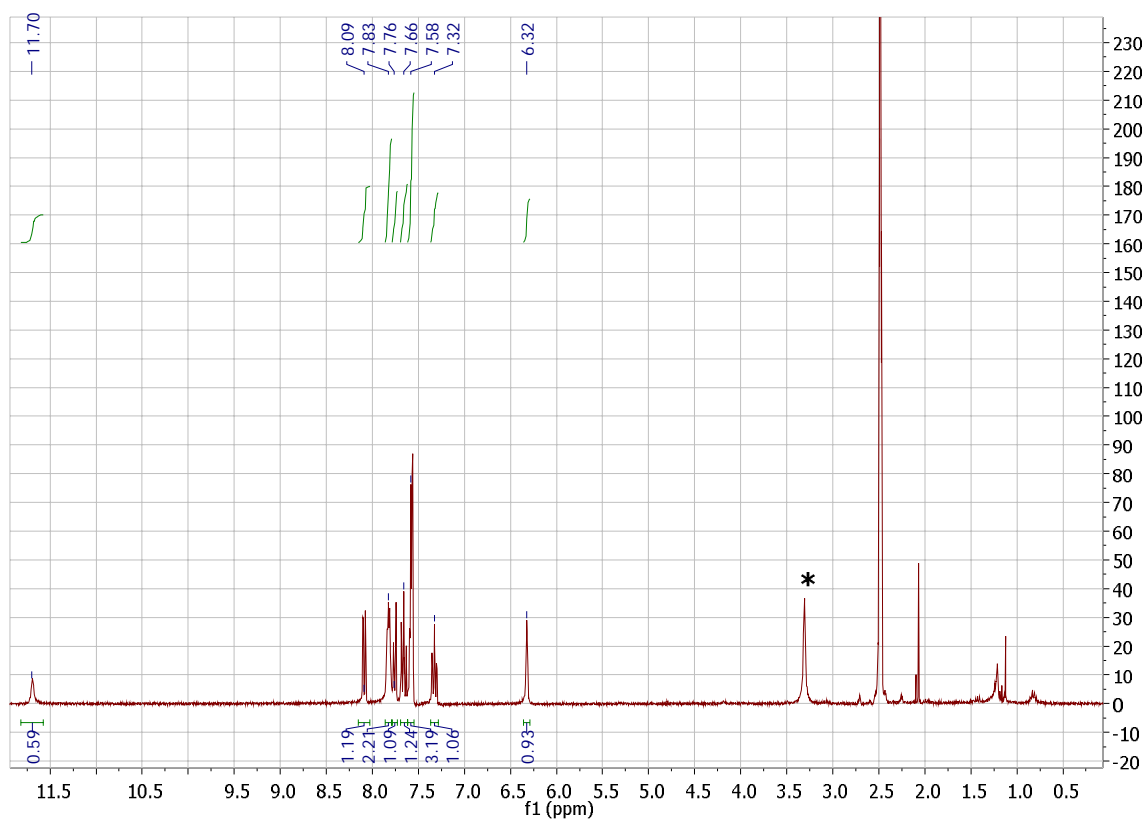
Liite 23. Yhdisteen **220** COSY-spektri.



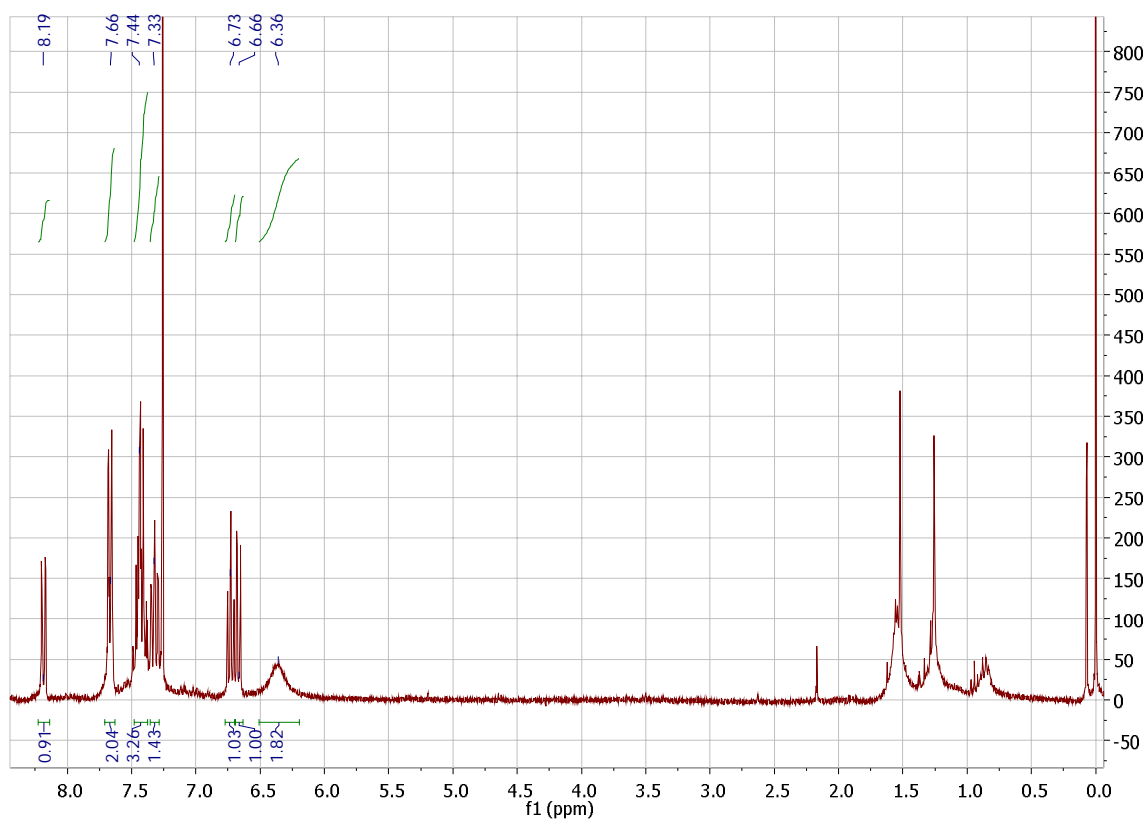
Liite 24. Yhdisteen **220** HSQC-spektri.



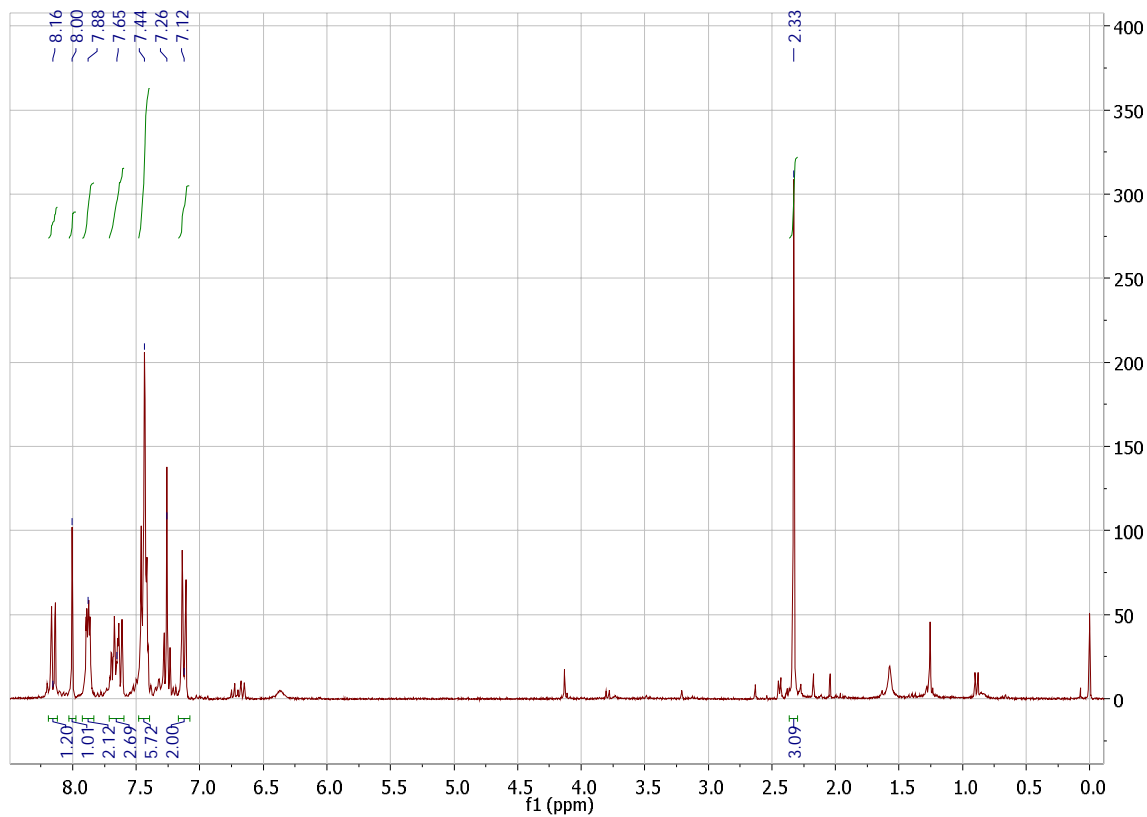
Liite 25. Yhdisteen **220** HMBC-spektri.



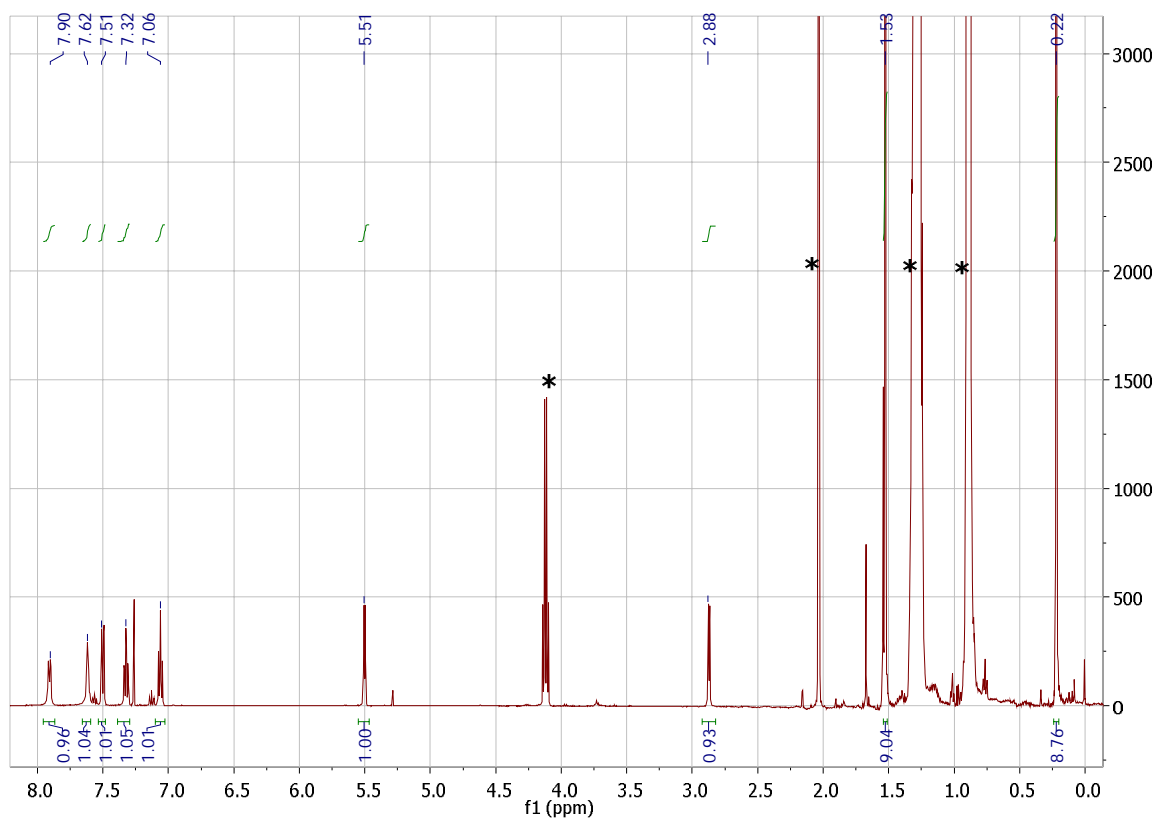
Liite 26. Yhdisteen **221** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkitty epäpuhtaus vesi (3,33 ppm).



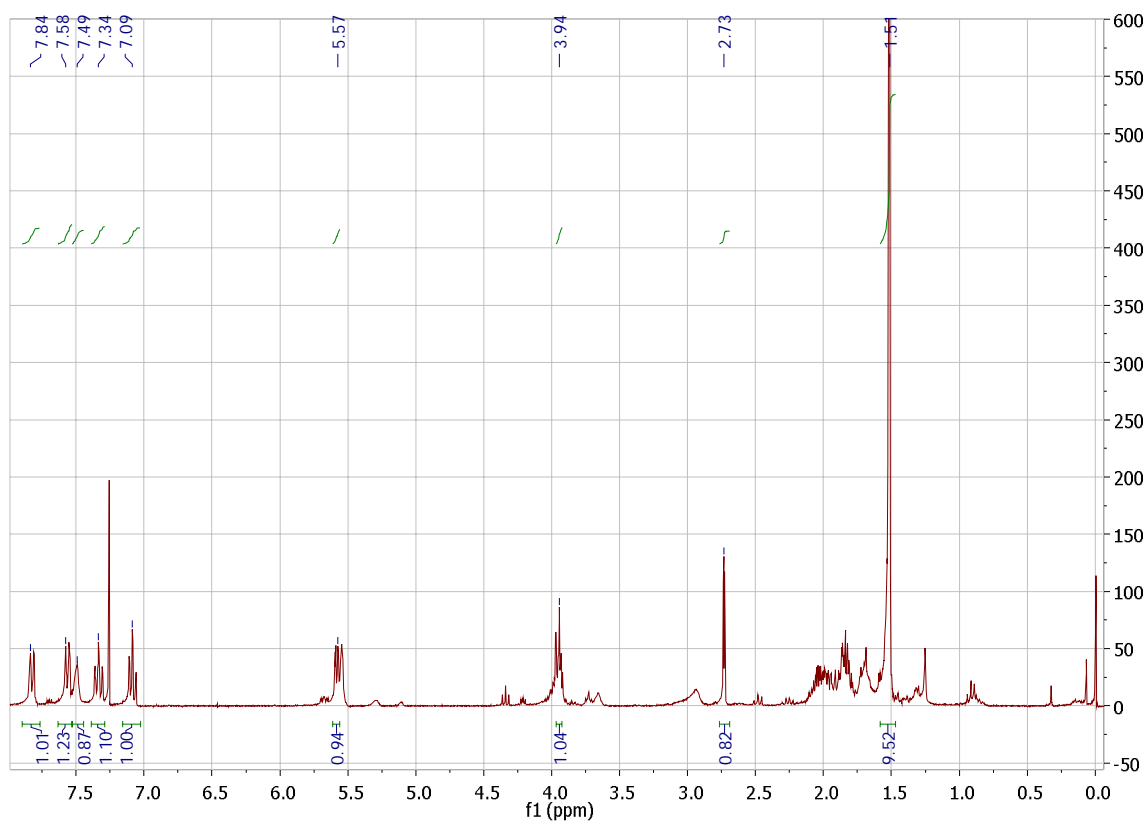
Liite 27. Yhdisteen **222** ^1H -NMR-spektri.



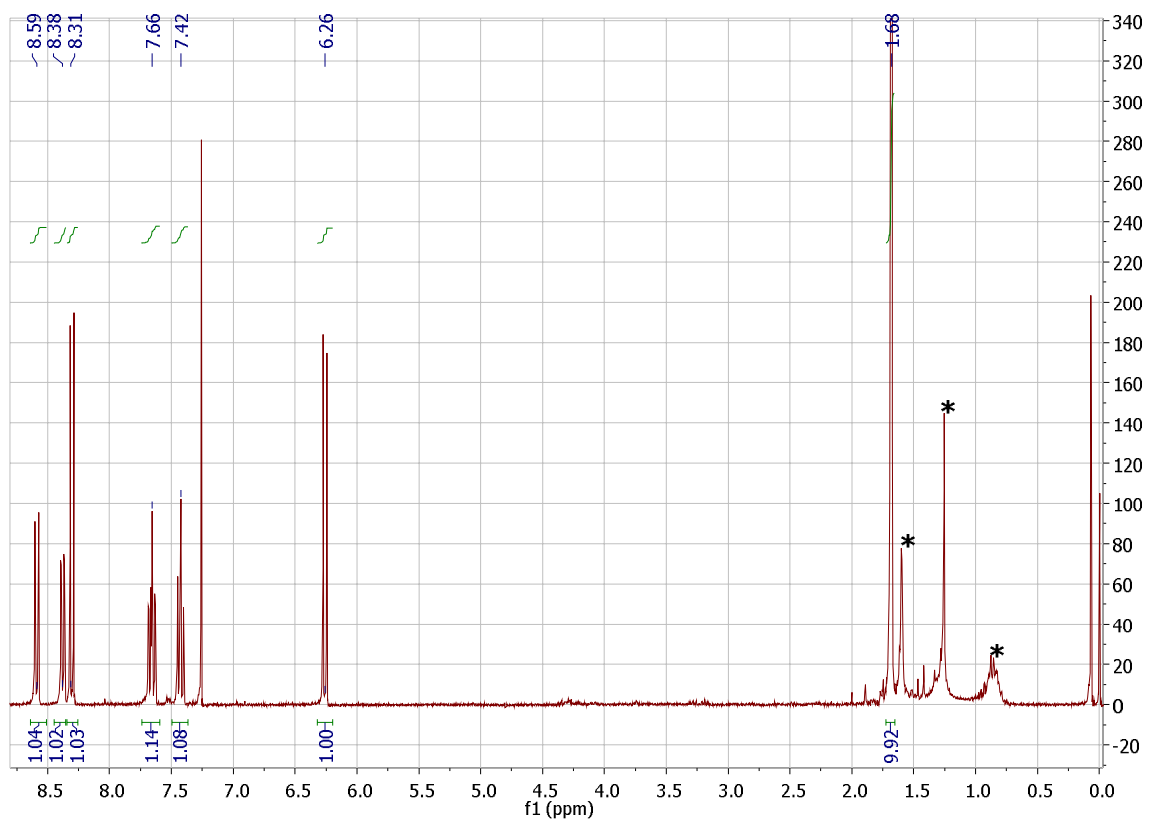
Liite 28. Yhdisteen **223** ^1H -NMR-spektri.



Liite 29. Yhdisteen **224** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkityt epäpuhtaudet etyyliasetatti (4,12 ppm ja 2,05 ppm) ja heksaani (1,25 ppm ja 0,88 ppm).



Liite 30. Yhdisteen **225** ^1H -NMR-spektri.



Liite 31. Yhdisteen **226** ^1H -NMR-spektri. Tähdellä merkityt epäpuhtaudet vesi (1,65 ppm) ja heksaani (1,25 ppm ja 0,88 ppm).